

# 論文内容要旨

SPC18 expression is an independent prognostic  
indicator of patients with esophageal  
squamous cell carcinoma

(SPC18 の発現は、食道癌患者において  
独立した予後不良因子である)

Pathobiology, 2020, in press.

主指導教員：安井 弥教授

(医系科学研究科 分子病理学)

副指導教員：大段 秀樹教授

(医系科学研究科 消化器・移植外科学)

副指導教員：大上 直秀准教授

(医系科学研究科 分子病理学)

山本 悠司

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

食道癌は全世界で6番目に多い癌種である。扁平上皮癌と腺癌の2つの組織型が主であり、90%が扁平上皮癌である。進行癌で発見されることが多く、粘膜下層までの浸潤であっても50%の症例でリンパ節を認める。治癒切除例でも5年生存率は50%以下と予後不良の癌種であり、新しい新規診断・治療標的分子の同定は急務である。以前当研究室において行われた網羅的遺伝子発現解析の結果から、全身正常組織で発現が低く胃癌においては発現が亢進している遺伝子として *SEC11A* を同定した。*SEC11A* は signal peptidase complex 18 (SPC18) をコードしている遺伝子である。SPC18 は細胞質の小胞体膜上に存在し、シグナルペプチドを切断する酵素である。SPC18 は成熟分泌蛋白の細胞外への分泌を促進することが知られており、胃癌において SPC18 の発現が予後不良因子であること、TGF- $\alpha$  の分泌を促進することにより腫瘍の進展に関与していることを報告している。さらに、大腸癌・膀胱癌においても SPC18 の発現が予後不良因子であることも報告しており、SPC18 は様々な癌種で癌の進展に関与していることが示唆される。しかし食道癌における SPC18 の発現異常、意義については全く解析されていない。そこで本研究では食道癌における SPC18 の発現と予後との関連を解析し、SPC18 の機能についても細胞株を用いて検討した。

広島大学病院で外科的に切除された食道扁平上皮癌組織を材料に免疫染色を施行したところ、非腫瘍部粘膜では SPC18 の発現はほとんど認められなかったが、腫瘍部では 92 例中 46 例 (50%) において癌細胞の細胞質に SPC18 の発現が認められた。SPC18 発現と臨床病理学的因子との関係を解析したところ、SPC18 の発現は T grade ( $p = 0.020$ ) 及び Stage の進行 ( $p = 0.028$ ) との間に有意な相関を認めた。Kaplan-Meier 法で予後との関連を検討したところ、SPC18 陽性例は陰性例に比べ有意に予後不良であった ( $p = 0.006$ )。単変量解析では SPC18 の発現 ( $p = 0.006$ )、T grade ( $p = 0.002$ )、N grade ( $p = 0.001$ )、Lymphatic invasion ( $p = 0.009$ ) 及び Vascular invasion ( $p = 0.002$ ) が抽出され、多変量解析では SPC18 の発現 ( $p = 0.027$ ) 及び N grade ( $p = 0.015$ ) が独立した予後不良因子であった。

SPC18 の癌細胞における機能を明らかにする目的で、食道癌細胞株 TE-1、TE-5、TE-10、TE-11 を用い SPC18 の発現を Western blot 法で確認後、TE-1、TE-5 において SiRNA を用いて SPC18 をノックダウンし MTT assay にて増殖能を評価した。SPC18 ノックダウン細胞において negative control 細胞と比較し有意に増殖能が抑制され、SPC18 は腫瘍増殖に促進的に機能することが明らかとなった。SPC18 が食道癌の増殖に関与する機構として、胃癌と同様に TGF- $\alpha$  の分泌を介する機構が予想されたため、その下流シグナルである EGFR, ERK-MAPK 経路、PI3K-AKT 経路との関連を Western blot 法にて検討した。SPC18 ノックダウン食道癌細胞では negative control 食道癌細胞と比較し ERK 及び AKT のリン酸化が抑制された。以上から

SPC18 はこれらの経路を介して食道癌の増殖に関与していると考えられた。

以上の結果から、SPC18 は食道癌組織において高発現しており、SPC18 の高発現は独立した予後不良因子であることが明らかになった。また機能解析では、SPC18 は EGFR, ERK-MAPK 経路、PI3K-AKT 経路を活性化して食道癌の増殖を促進する可能性が示唆された。SPC18 は食道癌において新規診断・治療標的分子となる可能性が示唆された。