

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	山本 悠司
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 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)			
論文審査担当者			
主査	教授	田中 信治	印
審査委員	教授	伊藤 公訓	
審査委員	講師	濱井 洋一	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>食道癌は全世界で6番目に多い癌腫である。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腫であり、新しい新規診断・治療標的分子の同定は急務である。以前分子病理学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 <i>SEC11A</i> を同定した。<i>SEC11A</i> 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-α 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 は様々な癌腫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。本研究で著者は食道癌における 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。</p> <p>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</p>			

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、食道扁平上皮癌細胞株 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- α 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、SPC18 は食道扁平上皮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扁平上皮癌の増殖を促進する可能性が示唆された。

以上の結果から、本論文は SPC18 が食道扁平上皮癌において新規診断・治療標的分子となる可能性を示唆した点で高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。