

論文審査の要旨

報告番号	総研第 439 号		学位申請者	出先 亮介
審査委員	主査	吉川 龍彦	学位	博士（医学）
	副査	中川 昌之	副査	井戸 章雄
	副査	武田 泰生	副査	上野 真一

As a Novel Prognostic Marker, Cysteine/histidine-rich1(CYHR1) is a Therapeutic Target in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma

(食道扁平上皮癌患者において Cysteine/Histidine-rich1(CYHR1)は新しい予後因子となるだけではなく治療標的になり得る。)

食道癌の予後予測因子となるバイオマーカー探索研究は重要と考えられる。申請者らは ADHIB や ALDH2 が食道扁平上皮癌の危険因子として関連していることや、食道扁平上皮癌のマイクロアレイ分析で GNG7, MMP7, STC2, FOXC2, FBXO31, FBXW7, VIM, CDCP1 などの予後因子を同定し報告してきた。Cysteine/histidine-rich1(CYHR1)は、マウスの galectin-3 を用いた Yeast two-hybrid スクリーニングで発見されたが、これまで CYHR1 遺伝子とヒトの癌との関連性は報告されていない。今回、申請者らは CYHR1 に着目し研究した結果、以下の知見が得られた。

- 1) 食道扁平上皮癌細胞株 TE-8, TE-9, KYSE50, KYSE70, KYSE170, KYSE180, KYSE270 のすべてで CYHR1 mRNA は発現しており、なかでも TE-8 で強発現していた。
- 2) CYHR1 の発現が強い TE-8 細胞に CYHR1 の siRNA を導入した細胞は、GFP の siRNA を導入した細胞に比べ、CYHR1 の発現が抑制されていた。
- 3) TE-8/si-CYHR1 細胞では、有意に増殖能・浸潤能が抑制された ($p=0.023/p=0.003$)。
- 4) 免疫不全マウスへの異種移植実験では TE8 細胞において、CYHR1 発現を抑制すると腫瘍形成能が低下した ($p=0.0004$)。
- 5) 食道癌患者手術検体の癌部 ($n=104$) は、非癌部に比べ CYHR1 の mRNA が有意に高発現していた ($p=0.000001$)。
- 6) CYHR1 mRNA 高発現はリンパ節転移や病期と関連し、CYHR1 高発現群は有意に予後不良であった ($p=0.01$)。
- 7) CYHR1 mRNA 高発現は独立した予後因子であった ($p=0.006$)。
- 8) GSEA による既知遺伝子集団との相関評価では CYHR1 の mRNA の発現は、アボトーシス関連遺伝子と負の相関を、MYC ターゲット遺伝子と正の相関を認めた。

本研究で食道扁平上皮癌の CYHR1 発現は、アボトーシスを抑制し、発癌遺伝子を活性化することで増殖能と浸潤能を促進し、リンパ節転移と関連して予後不良となることが示唆された。CYHR1 は食道扁平上皮癌で有用なバイオマーカーになりうる可能性を明らかにしたことは非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。