

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 426 号	学位申請者	田辺 寛
審査委員	主査	有田 和徳	学位 博士 (医学)
	副査	橋口 照人	副査 井戸 章雄
	副査	小澤 政之	副査 上野 真一 (

Filamin C promotes lymphatic invasion and lymphatic metastasis and increases cell motility by regulating Rho GTPase in esophageal squamous cell carcinoma

(食道扁平上皮癌において Filamin C は Rho GTPase を調節して、細胞運動を増加させリンパ管侵襲とリンパ節転移を促進させる。)

食道扁平上皮癌は周囲臓器への浸潤やリンパ節転移をきたし易いという特徴から、予後不良の消化器癌である。浸潤・転移に関連するタンパク質として本来骨格筋や心筋でしか発現しない Filamin C が食道扁平上皮癌で発現していることを免疫染色で見出した。Filamin Family は isoform に Filamin A (FLNA)、Filamin B (FLNB)、Filamin C (FLNC) があり、それぞれが 70% 程度の高い相同性をもつ。FLNA や FLNB は癌における細胞形態や細胞運動に関連した多くのタンパク質との相互作用が報告されている。しかし、FLNC は癌に関連した報告が少なく、これらの報告も一貫性がない。そこで我々はこの FLNC に着目し研究した。その結果、以下の知見が得られた。

- 1) 食道扁平上皮癌原発切除症例 75 例を対象に FLNC 免疫染色を行い、高発現群では低発現群に比較して、リンパ節転移とリンパ管侵襲の頻度が有意に高かった。
- 2) FLNC 高発現群と低発現群の予後を比較すると、高発現群で有意に予後不良であった ( $P < 0.05$ )。
- 3) 多変量解析ではリンパ管侵襲のみが予後因子で ( $P = 0.018$ )、FLNC 発現は独立した予後因子にはなり得なかった ( $P = 0.088$ )。
- 4) FLNC をノックダウンした細胞株では、増殖能に明らかな差は認めなかったが、細胞の運動能と浸潤能は抑制された。
- 5) FLNC をノックダウンすると Rho family タンパク質である活性型 GTP-Rac1、GTP-Cdc42 タンパク質量が減少することが示唆された。

本研究で食道扁平上皮癌の FLNC 発現は Rho GTPase を活性化することで運動能と浸潤能を促進し、リンパ管侵襲やリンパ節転移に関与して予後不良となることが示唆された。FLNC は食道扁平上皮癌患者におけるリンパ節転移の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。