

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 592 号	学位申請者	平野 拓郎
審査委員	主査	井戸 章雄	学位 博士 (医学)
	副査	中川 昌之	副査 吉本 幸司
	副査	橋口 照人	副査 上野 真一

**FARP1 boosts CDC42 activity from integrin  $\alpha\beta 5$  signaling and correlates with poor prognosis of advanced gastric cancer** (FARP1 はインテグリン  $\alpha\beta 5$  からのシグナルを仲介して CDC42 を活性化し、進行胃癌の予後不良と相関する)

Ras homologous (Rho) GTPases は Ras 類似の低分子量 GTP 結合タンパク質であり、細胞形態の主な制御因子である。がん細胞においては悪性化、転移、浸潤に関与することが報告されており、Rho guanine nucleotide exchange factors (Rho GEFs) によって GDP の結合した不活性型から GTP の結合した活性型へ変換され機能を発揮する。近年、ヒトの様々な癌腫において Rho GEFs の異常な発現や遺伝子変異が報告されている。今回、申請者らは胃癌の予後不良に関与する Rho GEFs 遺伝子として、データベース解析から FARP1 を候補分子として選択し、胃切除検体と胃癌細胞株を用いて、FARP1 が胃癌の進展にどのように関与するか検討した。その結果、以下の知見が得られた。

1. FARP1 の過剰発現はリンパ管侵襲 (P=0.025)、リンパ節転移 (P=0.012)、再発率 (P=0.002)、予後不良 (P=0.025) と有意に相関していた。
2. FARP1 の発現を抑制したところ、胃癌細胞の遊走・浸潤能が抑制されたが、逆に過剰発現細胞では遊走・浸潤能が促進された。
3. FARP1 過剰発現細胞株ではコントロールに比して活性型 CDC42 が増加していたが、RAC1、RHOA は両群間で差がなかった。また、コントロールと比較して、FARP1 過剰細胞株では糸状突起の形成が促進された。
4. 免疫沈降法により FARP1 とインテグリン  $\alpha V \beta 5$  の相互作用を確認した。インテグリン  $\alpha V \beta 3$  と  $\alpha V \beta 5$  の阻害剤である sb273005 を処理すると、FARP1 過剰発現細胞株の遊走・浸潤能、糸状突起形成が抑制され、活性型 CDC42 も減少した。

これまで FARP1 と癌の関連についての報告は少なく、癌の進展におけるその役割は不明である。FARP1 発現はリンパ節転移、術後再発と相関しており、胃癌において、リンパ節転移、術後再発は重要な予後不良因子であることから、FARP1 の発現と予後不良との相関は妥当と考えられた。in vitro の検討では、FARP1 はインテグリン  $\alpha\beta 5$  と結合し、CDC42 の活性化を介して糸状突起、浸潤突起を形成し、細胞の遊走能と浸潤能を促進させることが示唆された。これらの結果より、FARP1 は進行胃癌において予後予測のバイオマーカーとなる可能性があり、インテグリン  $\alpha V \beta 5$ -FARP1-CDC42 pathway は新たな治療標的となりうると考えられた。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。