論文審査の要旨

報告番号	総研第 320 号		学位申請者	石原　由香
審査委員	主査	中川　昌之	学位	博士（医学）
	副査	堂地　勉	副査	橋口　照人
	副査	古川　龍彦	副査	武田　泰生

Clinical and biological impact of cyclin-dependent kinase subunit 2 in esophageal squamous cell carcinoma

（食道扁平上皮癌におけるサイクリン依存性キナーゼサブユニット２の発現意義）

Cyclin-dependent kinase subunit (CKS)は分子量約 9kDa の CKS1 と CKS2 のパラログが存在する Cyclin-dependent kinase 関連蛋白である．G2 期から M 期で，サイクリン B1-CDK1 複合体に結合し meiosis に必須であることが報告されている．様々な癌の腫瘍部での高発現も報告されているが，癌細胞では異常増殖を引き起こす要因の一つであると考えられる．明らかな発現上昇の機構は解明されていない．本研究は食道扁平上皮癌の CKS2 の発現を mRNA とタンパク発現で確認し，臨床病理学的因子や予後との関連性を検討，さらに in vitro で CKS2 をノックダウンすることで，その機能解析を行った．

その結果，本研究で以下の知見が明らかにされた．

1) 食道癌切除 62 例で CKS2 発現を定量 RT-PCR により検討した．癌部と非癌部組織で CKS2 mRNA 発現を比較したところ，93.5%の症例で癌部での発現が高かった．臨床病理学的因子では，壁深達度（p=0.041）とリンパ管侵襲（p=0.012）に関連がみられた．
2) 食道癌切除 121 例で CKS2 蛋白発現を免疫組織学的染色により検討した．CKS2 の発現は細胞核に認められた．CKS2 陽性細胞の発現を 20%以上と未満の 2 群に分けて解析した結果，陽性率は 43.0% (52/121 例)であった．臨床病理学的因子では，壁深達度（p=0.033），遠隔リンパ節転移（p=0.009），進行度（p=0.028），リンパ管侵襲（p=0.041）と相関を認めた．
3) CKS2 mRNA および CKS2 蛋白発現と 5 年生存率を比較した結果，CKS2 mRNA 高発現群と低発現群の間で，予後の有意差は認めなかった．一方，CKS2 蛋白の発現では，陽性群は陰性群に比べ有意に予後不良であった（p=0.025）．
4) 予後に関する多変量解析の結果，CKS2蛋白の発現は独立予後因子とはならなかった．
5) CKS2高発現の食道扁平上皮癌細胞株KYSE70でCKS2をノックダウンすると増殖能の抑制が確認された．

以上の結果より，食道扁平上皮癌における CKS2 発現は，これまでの報告と同様に，癌部の発現が高くなっていることが明らかとなった．CKS2 の発現は食道扁平上皮癌の独立予後因子の一つにはなりえなかったが，悪性度の予測因子として活用できる可能性を明らかにしたもので意義深い知見である．

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．