

京都大学	博士（医学）	氏 名	Cristian Marcelo Ortiz Villalon
論文題目	Gankyrin oncoprotein overexpression as a critical factor for tumor growth in human esophageal squamous cell carcinoma and its clinical significance (ヒト食道扁平上皮癌における癌遺伝子ガンキリンの腫瘍増殖への重要な関与と臨床的意義)		
(論文内容の要旨)			
手術手技、周術期管理、化学放射線療法の向上にもかかわらず、食道癌はいまだ予後不良の癌であり、世界の癌死亡原因の第7位である。ガンキリンは7回のアンキリン繰り返し配列を有する癌タンパク質でガンキリンの発現亢進は Rb に対する結合を介した Rb のリン酸化と分解を来たし、腫瘍形成能と細胞増殖能を促進する。ガンキリンの発現亢進は肝細胞癌、肝再生、劇症肝炎などに広範に認められているが、食道癌に関する役割は明かではない。 食道扁平上皮癌の増殖におけるガンキリンの関与の可能性とガンキリン抑制による効果を検討するために、食道扁平上皮癌組織および食道正常組織におけるガンキリン発現を検討するとともに、短ヘアピン RNA 発現ベクターによる siRNA 効果を食道扁平上皮癌細胞株において検討した。食道扁平上皮癌細胞（KYSE シリーズ）11株に於けるガンキリン発現を RT-PCR およびウエスタンブロットにて検討した。次いで、切除標本では30例の食道扁平上皮癌の癌部、非癌部においてガンキリンの mRNA 発現を RT-PCR にて検討し、103例の食道扁平上皮癌の切除標本にて免疫染色にてタンパク発現を検討した。ガンキリンに対する SiRNA を組み込んだ KYSE170 細胞によりガンキリン・ノックダウンによる運動能、浸潤能、増殖能、細胞周期、造腫瘍能を検討した。 検討した11細胞株すべてにおいてガンキリン発現が亢進しており、30例の切除標本における RT-PCR でも癌組織で発現が亢進していた。免疫染色ではガンキリン発現亢進症例は有意に予後不良（p=0.0001）で、腫瘍進達度（p=0.0072）、リンパ節転移(p=0.0004)、遠隔リンパ節転移(p=0.0172)、組織学的病期(p=0.0002)に有意な関連が認められた。ガンキリンに対する shRNA はin vitro における腫瘍増殖、細胞運動、浸潤能、G1/S 期への移行および in vivo における造腫瘍能を抑制した。 以上のことから、食道扁平上皮癌においてガンキリンは腫瘍増殖に重要な役割を有し、食道癌の分子標的因子として期待される。			

(論文審査の結果の要旨) 食道扁平上皮癌(ESCC)の増殖・進展におけるGankyrinの関与を解明するために、ESCC組織と食道正常組織におけるGankyrin発現を比較するとともに、食道扁平上皮癌細胞株(KYSE)を用いてGankyrin発現の抑制効果を検討した。KYSE 11株およびESCC凍結標本30例の癌部・非癌部での発現をRT-PCRとWestern blotにて調べ、さらにESCC切除標本103例を対象に免疫染色にて、Gankyrin発現と臨床病理学的因子との相関を検討した。shRNA vectorにてGankyrin発現が抑制された安定KYSE170を樹立し、運動能、浸潤能・増殖能・細胞周期・造腫瘍能への影響を検討した。全11細胞株でGankyrin発現が亢進しており、30例のESCC標本でも癌部で発現亢進を確認した。免疫染色による検討ではGankyrin発現亢進症例は有意に、予後不良であり(p=0.0001)、腫瘍深達度(p=0.0072)、リンパ節転移(p=0.0004)、組織学的病期(p=0.0002)と有意な相関が認められた。Gankyrin発現を抑制したKYSEでは、腫瘍増殖、細胞運動、浸潤能、G1/S期への移行が抑制され、マウスxenograftにおける造腫瘍能も抑制された。 本研究はGankyrinがESCCの増殖・進展に深く関与していることを示し、今後の病態解明に大きく寄与しうる。したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成21年1月27日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			