

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	赤神 正敏
論文題目	Transcriptional factor Prox1 plays an essential role on the antiproliferative action of Interferon- γ in esophageal cancer cells (食道癌細胞での IFN- γ 起因性の細胞増殖抑制効果における転写因子 Prox1 の役割)		
(論文内容の要旨)			
食道癌は世界で6番目に多い癌死する疾患であり、しばし診断が遅れるため生存率は低く、また治療は手術、化学療法、放射線療法を用いた集学的治療が主であるため患者への侵襲が大きい。よって新たな侵襲の少ない治療法の出現が望まれる。 <背景>今までに食道癌細胞における IFN-γ 起因性の細胞増殖抑制効果において Stat1 の活性化が必要であることを明らかにしてきた。またリンパ管内皮細胞の発生・分化に必須のホメオボックス転写因子として同定された Prox1 が種々の癌腫においては増殖抑制に関与していることが最近相次いで報告されており、Prox1 の癌における役割については現在注目されている。このような背景を踏まえ食道癌細胞株および臨床サンプルを用いて検討した。<方法> 1、IFN-γ 感受性の食道癌細胞株に Stat1 のドミナント・ネガティブを遺伝子導入した安定株（以下 DN6J）とそのコントロール株（CAG）を用いて、INF-γ 投与時の Prox1 の発現量およびその細胞増殖抑制効果について検討した。 2、IFN-γ 感受性の食道癌細胞株において Prox1 発現を siRNA 法を用いて抑制し、IFN-γ 起因性の細胞増殖抑制効果について検討した。 3、IFN-γ 感受性の食道癌細胞株に Prox1 を過剰発現させ、細胞増殖アッセイで検討した。 4、IFN-γ 抵抗性の食道癌細胞株に対しても Prox1 を過剰発現させ、細胞増殖アッセイで検討した。 5、術前化学療法を施行した群（NAC 群：9 例）と施行しなかった群（非 NAC 群：8 例）それぞれにおける Prox1 の発現を食道癌切除標本を用いて免疫組織染色法にて検討した。<結果> 1、CAG では IFN-γ 投与により Prox1 が発現誘導され、また IFN-γ 起因性の細胞増殖抑制効果も認められたが、DN6J では Prox1 は発現誘導されず、また IFN-γ 起因性の増殖抑制効果も認められなかった。 2、Prox1 を siRNA 法で発現抑制すると、IFN-γ 投与による Prox1 の発現誘導が起こらず、かつ IFN-γ 起因性の細胞増殖抑制効果も認められなくなった。 3、IFN-γ 感受性の食道癌細胞に Prox1 を過剰発現させると、IFN-γ の投与に関係なく細胞増殖抑制効果が認められた。 4、IFN-γ 抵抗性の食道癌細胞に対しても Prox1 を過剰発現させることで細胞増殖抑制効果が認められた。 5、Prox1 は NAC 群では9 例中5 例で癌細胞に発現していたのに対し、非 NAC 群では8 例中1 例でしか発現していなかった。なお正常の食道粘膜には Prox1 は発現していなかった。<考察>Prox1 は食道癌細胞において IFN-γ 刺激により Stat1 依存性に発現誘導され、IFN-γ 起因性の細胞増殖抑制効果に必須の遺伝子であることが示された。Prox1 は食道癌細胞の細胞増殖抑制やアポトーシスに重要な役割を担っていると考えられた。<結語>IFN-γ は元来生体内に存在するホルモンであるが食道癌における集学的治療を検討する際に IFN-γ および Prox1 の働きに注目することで新たな治療戦略に結びつく可能性がある。			

（論文審査の結果の要旨） 申請者らは以前に IFN-γ は食道癌細胞において転写因子 Stat1 依存性に細胞増殖抑制効果を示すこと、またホメオボックス遺伝子 Prox1 は肝細胞癌において増殖抑制作用を示すことを明らかにした。本研究の目的は食道癌において IFN-γ 起因性細胞増殖抑制作用と Prox1 との間に関連性があるか検討することである。食道癌細胞株に IFN-γ を投与すると Prox1 の発現誘導を認め細胞増殖抑制効果を示した。しかし Stat1 を発現抑制すると IFN-γ 投与による Prox1 の発現誘導と細胞増殖抑制効果は認められなかった。次に Prox1 を発現抑制した食道癌細胞株では IFN-γ 投与による細胞増殖抑制効果を認めなかった。一方 Prox1 を強制発現させた食道癌細胞株は IFN-γ 投与に関係なく細胞増殖抑制効果が認められた。以上の結果より Prox1 は食道癌における IFN-γ シグナル経路で Stat1 の下流に位置し細胞増殖抑制に関与していることが示唆された。次に術前化学療法で著効した群(NAC 群)と術前化学療法を施行しなかった群(非 NAC 群)とでその手術切除標本を用いて免疫組織化学染色により Prox1 発現を比較した。Prox1 発現は術前化学療法が著効した群の癌細胞のみで認められた。以上より術前化学療法により Prox1 発現が誘導され細胞増殖抑制作用を示すことが示唆された。 以上の研究は食道癌における IFN-γ 起因性の細胞増殖抑制効果に転写因子 Prox1 が関与していることを明らかにし、Prox1 の発現誘導が食道癌治療に寄与することが示唆された。 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 23 年 7 月 4 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			