

氏 名	森 由 希 子
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3095 号
学位授与の日付	平 成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Gli-1 expression is associated with lymph node metastasis and tumor progression in esophageal squamous cell carcinoma (Gli-1 発現が食道扁平上皮癌におけるリンパ節転移及び腫瘍増殖に関連する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 真 鍋 俊 明 教 授 千 葉 勉 教 授 武 藤 誠

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】食道癌は手術，化学療法，放射線等様々な治療が行われているもののいまだ予後不良な疾患でありその生物学的特性の解明および新たな治療法の確立が望まれている。Hedgehog pathway は胎生期の形態形成における重要な経路であるが，近年各種固形癌においても，Hedgehog Pathway と腫瘍増殖，転移，組織型等との関連が報告されている。本研究では食道扁平上皮癌における Hedgehog pathway の発現及び臨床病理学的役割を検討した。

【方法】

1. 当科で樹立した食道扁平上皮癌細胞株34株における Hedgehog pathway 分子 (Sonic hedgehog (SHh), Patched (Ptch), Smoothened (Smo), Glioma-associated oncogene 1 (Gli-1)) 発現の検討 (RT-PCR)
2. Hedgehog pathway 阻害剤 (Cyclopamine) による細胞増殖抑制実験
3. Hedgehog pathway 阻害剤 (Cyclopamine) による細胞移動抑制実験
4. Hedgehog pathway 阻害剤 (Cyclopamine) による細胞浸潤抑制実験
5. 蛍光免疫細胞染色による Gli-1 発現の細胞内局在の検討
6. si RNA による Gli-1 発現抑制実験
7. 当科で切除した食道扁平上皮癌104例を対象とした Gli-1 発現と臨床病理学因子，予後との相関の検討 (免疫組織染色)

【結果】食道上皮癌細胞株34株中31株 (91%) で SHh, Ptch, Smo, Gli-1 の発現を認め，Hedgehog pathway が維持されていたが，3株では Gli-1 の発現を認めなかった。Hedgehog pathway の維持されている細胞株では細胞増殖抑制実験および細胞移動抑制実験において Cyclopamine による有意な細胞増殖抑制，および細胞移動抑制を認めたが Gli-1 の発現を認めなかった細胞株では Cyclopamine による抑制は認められなかった。細胞浸潤抑制実験では Cyclopamine による浸潤抑制に Gli-1 発現の有無による有意差は認めなかった。また，蛍光免疫細胞染色により食道扁平上皮癌細胞株における Gli-1 の核内発現および，Cyclopamine による Gli-1 核内発現の抑制を認めた。さらに Gli-1 を target とした siRNA を行ったところ Gli-1 の発現を抑えた細胞株では有意に細胞増殖が抑制された。免疫組織染色において食道扁平上皮癌104例中52例 (50%) に Gli-1 の核内発現を認めた。Gli-1 を核内発現している症例は有意に予後不良であり，また，Gli-1 核内発現と腫瘍進達度，リンパ節転移に有意な相関を認めた。

【考察】以上の結果から食道扁平上皮癌において Hedgehog pathway が腫瘍増殖，進展へ関与している可能性が示唆された。また，その作用過程において転写因子である Gli-1 が核内に発現することが重要であると考えられた。Hedgehog pathway の阻害により有意な細胞増殖，移動の抑制を認めたことから今後 Hedgehog pathway の阻害が食道扁平上皮癌における治療の標的となり得る可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

食道癌は手術、化学療法、放射線等様々な治療が行われているもののいまだ予後不良な疾患である。本研究では食道扁平上皮癌における Hedgehog pathway の発現及び臨床病理学的役割の検討を行った。食道扁平上皮癌細胞株の91%で Sonic hedgehog (SHh), Patched (Ptch), Smoothend (Smo), Glioma-associated oncogene 1 (Gli-1) が全て発現しており, 9%で Gli-1 の発現を認めなかった。Gli-1 の発現している株では Hedgehog pathway 阻害剤 (Cyclopamine) による有意な細胞増殖及び細胞移動の抑制を認めた。また Cyclopamine は Gli-1 の核内発現を抑制した。siRNA によって Gli-1 の発現を抑えた株では, 有意に細胞増殖が抑制された。Gli-1 を核内発現している食道扁平上皮癌症例は有意に予後不良であり, Gli-1 核内発現は腫瘍深達度, リンパ節転移と有意な相関を認めた。以上から食道扁平上皮癌において Hedgehog pathway が腫瘍増殖, 進展へ関与する可能性が示唆され, その過程において Gli-1 の核内発現が重要であると考えられた。本研究は食道扁平上皮癌における Hedgehog pathway の解明に貢献し Hedgehog pathway を target とした食道扁平上皮癌治療の可能性に寄与するところが多い。

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みとめる。

なお, 本学位授与申請者は, 平成19年2月14日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け, 合格と認められたものである。