

岩槻 政晃 氏の在学期間短縮に関わる学位論文審査の要旨

論文題目

大腸癌における細胞周期調節因子 *FBXW7* 遺伝子の発現低下の臨床病理学的意義 (The clinicopathological significance of loss of *FBXW7*, a cell cycle regulating gene, in colorectal cancer)

FBXW7 は、c-Myc や cyclin E をユビキチン化してプロテアソームによる分解を促進することにより、細胞周期からの脱出を促進するユビキチンリガーゼである。本研究は、*FBXW7* 遺伝子のゲノムならびに発現の異常と、大腸癌の進展・発育との関連を明らかにすることを目的として行われた。

まず大腸癌臨床症例の 93 検体について、大腸正常上皮と大腸癌における *FBXW7* の mRNA の発現を定量的 real-time RT-PCR 法により検討したところ、*FBXW7* mRNA は非癌部と比較して、癌部で発現が有意に低下していた。また低発現症例は有意に予後が不良であり、多変量解析で独立した予後規定因子であった (相対危険度: 1.98)。別の 130 症例の大腸癌検体を用いて laser microbeam-dissection 法により、原発巣癌細胞が採取されゲノム DNA を抽出して、比較ゲノムハイブリダイゼーション(CGH)法により得られたデータの中から、*FBXW7* 遺伝子領域のゲノムコピー数の変化に注目して解析がなされた。同時に RNA を抽出し cDNA マイクロアレイ法により得られたデータを用いて、*FBXW7* 遺伝子領域のゲノムコピー数と遺伝子発現との間の相関について解析がなされた。その結果、*FBXW7* 遺伝子領域のゲノムコピー数の減少は、病期の進行とともに頻度が高くなり、*FBXW7* mRNA の発現低下と相関した。さらに、大腸癌細胞株において *FBXW7* 特異的 siRNA を用いて、その発現を抑制したところ、c-Myc と cyclin E 蛋白質の発現が増加し細胞増殖能が亢進した。また、臨床検体の免疫組織化学的解析においても、*FBXW7* と c-Myc, cyclin E 蛋白の発現における逆相関関係が確認された。

以上より、大腸癌細胞におけるユビキチンリガーゼ *FBXW7* の発現低下が遺伝子欠失に起因し、c-Myc と cyclin E の異常集積を誘導することにより細胞増殖が促進され、大腸癌の進展に寄与することが明らかになった。また、大腸癌原発巣における *FBXW7* 遺伝子の発現低下が予後規定因子であることが明らかとなり、臨床的にも有用な予後予測マーカーとなりうることが示唆された。

審査では、1. *FBXW7* 遺伝子の変異について; 1) 欠失はヘミ接合かホモ接合か、2) 癌の種類による欠失頻度の差、3) 大腸癌における欠失以外の変異の種類と頻度、4) 変異が観察される癌の種類、5) 点突然変異の局在と機能への影響、6) 癌の多段階説における位置づけ、7) 発癌における Notch 蓄積の関与、2. *FBXW7* 遺伝子の発現について; 1) 発現調節機構と大腸癌における発現低下の機序、2) 早期大腸癌における発現低下の有無、3) *p53* 遺伝子変異と発現量との関係、4) 発現低下により G0 期より脱出して抗癌剤感受性が増す可能性、5) 発現低下と血管およびリンパ節転移との関連、6) 正常大腸上皮における発現量の分散が大きい理由、7) *FBXW7* 遺伝子の過剰発現が細胞に及ぼす影響、3. その他について; 1) 用いた抗ヒト *FBXW7* 抗体の特異性と性格、2) CGH 解析データの解釈、などの質疑がなされ、申請者よりの的確な回答がなされた。

本研究は、大腸癌の進展における、*FBXW7* 遺伝子の欠失による発現低下と、これによる c-Myc と cyclin E の異常集積の重要性を明らかにし、さらに、その大腸癌の予後予測マーカーとしての有用性を示した点で、優れた成果を得たものであり、在学期間の短縮を伴う学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 免疫識別学担当教授

西村 泰治

在学期間短縮審査結果報告書

学位申請者名： 岩槻 政晃

専攻分野： 消化器外科学

学位論文名：

大腸癌における細胞周期調節因子 *FBXW7* 遺伝子の発現低下の臨床病理学的意義
(The clinicopathological significance of loss of *FBXW7*, a cell cycle regulating gene,
in colorectal cancer)

指導： 馬場 秀夫 教授

書類審査の結果：

可

不可

学位論文審査の観点と評価：

① 成果の意義	(5 ・ ④ ・ 3 ・ 2 ・ 1)
② 発表能力	(5 ・ ④ ・ 3 ・ 2 ・ 1)
③ 専門分野の知識と思考力	(5 ・ ④ ・ 3 ・ 2 ・ 1)
④ 研究における主体性	(5 ・ ④ ・ 3 ・ 2 ・ 1)
⑤ 論文執筆の主体性	(5 ・ ④ ・ 3 ・ 2 ・ 1)

※[5段階評価の分類] 5：非常に優れている 4：優れている 3：平均的である 2：やや劣っている 1：非常に劣っている

判定結果：

可

不可

平成 21年 11月 12日

審査委員長 免疫識別学担当教授

西村 泰治

審査委員 病態情報解析学担当教授

安東 由喜雄

審査委員 分子遺伝学担当教授

尾池 雄一

審査委員 消化器内科学担当教授

石川 裕