

氏名	もり あきこ 盛 彬子
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 30 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学 専攻
学位論文題目	胆管癌における FBXW7 の臨床病理学的意義と基質を介した分子メカニズムの解明
論文審査委員	主査 教授 海野 倫明 教授 中山 啓子 教授 張替 秀郎

論文内容要旨

背景：FBXW7 (F-box and WD repeat domain-contain 7) は、SCF 型ユビキチンリガーゼであり、癌遺伝子産物である NOTCH や cyclin E、mTOR、MCL1、cMyc、c-Jun などを基質として認識し分解に導く癌抑制遺伝子として知られている。様々な癌腫において FBXW7 の不活性化型変異を認め、FBXW7 の発現低下が予後不良因子となることが報告されている。しかし、胆管癌の予後と FBXW7 発現との関連を検討した報告は少なく、分子メカニズムも未だ明らかになっていない。

目的：FBXW7 の発現低下と胆管癌予後の悪化との関係を検討し、またその根拠の一端となり得る分子メカニズムを解明する。

対象・方法：2008 年から 2013 年に東北大学病院肝胆膵外科で切除術を施行された胆管癌症例 154 例における FBXW7 の発現を免疫組織化学により評価した。H-score にて FBXW7 高発現群 (H-score>110)、低発現群 (H-score≤110) に分類し、臨床病理学的因子・予後との関連を比較検討した。また胆管癌細胞株を用いて、FBXW7 を抑制した際の基質タンパク質の発現を検証し、さらに、基質を介した胆管癌細胞の表現型の変化を検討した。

結果：対象症例は、年齢中央値 68.5 歳 (42-82 歳)、肝門部領域胆管癌 96 例、遠位胆管癌 58

(書式12)

例で、リンパ節転移を74例(48.1%)に、遠隔転移を18例(11.7%)に認めた。127例にR0手術を達成し、110例に術後補助化学療法を施行した。FBXW7高発現群(n=37)、低発現群(n=117)間で臨床病理学的因子に有意差を認めなかったが、5年生存率はFBXW7高発現群が89.7%、低発現群が38.6%と有意にFBXW7低発現群で予後不良であった($P<0.001$)。また多変量解析にて、無再発生存期間ではFBXW7低発現($P=0.006$)とUICC-pN($P<0.0001$)が、全生存期間ではFBXW7低発現($P=0.0004$)とUICC-pT($P=0.032$)、UICC-pN($P=0.001$)、UICC-pM($P=0.029$)が独立した予後不良因子となった。胆管癌細胞株を用いた検討では、NOTCH1とMCL1が胆管癌におけるFBXW7の基質として同定された。FBXW7を抑制するとNOTCH1が蓄積し、細胞遊走能と自己複製能が促進される可能性が示唆された。さらに、FBXW7抑制細胞株にcisplatin(CDDP)を投与するとMCL1が蓄積し、アポトーシスが抑制されることが明らかとなった。

結語:胆管癌においてFBXW7の発現が予後規定因子となる。分子メカニズムとして、FBXW7の発現を抑制するとNOTCH1やMCL1が蓄積し、胆管癌の進展や転移を促進する可能性が示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 胆管癌における FBXW7 の臨床病理学的意義と基質を介した分子メカニズムの解明

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 消化器外科学 分野
学籍番号 B4MD5126 氏名 盛 彬子

FBXW7 (F-box and WD repeat domain-contain 7) は、ユビキチンリガーゼであり、癌遺伝子産物を基質として認識し、分解に導く癌抑制遺伝子として知られている。様々な癌腫において FBXW7 の発現低下が予後不良因子となることが報告されている。しかし、胆管癌の予後と FBXW7 発現との関連を検討した報告は少なく、分子メカニズムも明らかになっていない。本研究は、FBXW7 発現低下と胆管癌予後悪化との関係を検討し、その分子メカニズムを解明することで、胆管癌新規治療標的を検討した。

方法は、2008 年から 2013 年に東北大学病院肝胆膵外科で切除術を施行された胆管癌症例 154 例における FBXW7 の発現を免疫組織化学により評価した。H-score にて FBXW7 高発現群、低発現群に分類し、臨床病理学的因子・予後との関連を比較検討した。また胆管癌細胞株を用いて、FBXW7 を抑制した際の基質タンパク質の発現を検証し、基質を介した胆管癌細胞の表現型の変化を検討した。

結果は、FBXW7 高発現群、低発現群間で臨床病理学的因子に有意差を認めなかったが、5 年生存率は FBXW7 低発現群で有意に予後不良であった ($P<0.001$)。多変量解析において、無再発生存期間では FBXW7 低発現($P=0.006$)と UICC・pN($P<0.0001$)が、全生存期間では FBXW7 低発現($P=0.0004$)と UICC・pT($P=0.032$)、UICC・pN($P=0.001$)、UICC・pM($P=0.029$)が独立した予後不良因子となった。胆管癌細胞株を用いた検討では、FBXW7 の発現抑制により NOTCH1 と MCL1 が蓄積した。FBXW7 を抑制すると、自己複製能亢進と NOTCH1 を介した細胞遊走能促進の可能性が示唆された。さらに、FBXW7 抑制細胞株に cisplatin を投与すると MCL1 が蓄積し、アポトーシスが抑制されることが示された。

本研究により、胆管癌において FBXW7 の発現が予後規定因子となることが明らかとなった。その分子メカニズムとして、FBXW7 の発現を抑制すると NOTCH1 と MCL1 が蓄積し、胆管癌の進展、転移や化学療法抵抗性を促進する可能性が初めて示され、学位に値すると思われる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。