

学位論文抄録

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)

岩槻 政晃

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻消化器外科学

指導教員

馬場 秀夫教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻消化器外科学

学位論文抄録

[**目的**] 本研究では、c-Myc や cyclin E をユビキチン化して、その分解を促進することで細胞周期からの脱出を促進するユビキチンリガーゼをコードする細胞周期調節遺伝子 *FBXW7* と大腸癌の進展・発育との関連に着目した。大腸癌検体における *FBXW7* の発現と、臨床病理学的な意義を確認し、それを裏付ける分子機構を解明するために、大腸癌細胞株を用いて、*FBXW7* の発現抑制による影響を検討することを目的とした。さらに *FBXW7* mRNA 発現低下機構として、大腸癌細胞におけるゲノムレベルの変異(コピー数減少)の有無を明らかにする。

[**方法**] 大腸癌臨床検体 93 症例について、大腸正常上皮と大腸癌における *FBXW7* mRNA を定量的 real-time RT-PCR 法で、蛋白の発現を免疫組織化学的解析で確認した。*FBXW7* の発現と臨床病理学的因子との相関を解析した。別の 130 症例の大腸癌検体を用いて laser micro-dissection を行い、原発巣癌細胞を採取し genomic DNA を抽出し、比較ゲノムハイブリダイゼーションを行い、*FBXW7* 遺伝子領域のゲノムコピー数の変化を解析した。同時に RNA を抽出し cDNA マイクロアレイを行い、*FBXW7* 遺伝子領域のゲノムコピー数と遺伝子発現との相関を解析した。また、大腸癌株化細胞を用いて、*FBXW7* 特異的 siRNA を用いてその発現を抑制し、臨床病理学的意義を裏付ける生物学的な意義を検討した。

[**結果**] *FBXW7* mRNA は非癌部に比較し、癌部で発現が有意に低下していた ($p=0.007$)。低発現症例は有意に予後が不良であり ($p=0.02$)、多変量解析で独立した予後因子であった (相対危険度: 1.98, 95%信頼区間: 1.26-3.26, $p = 0.003$)。 *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 の発現と相関した ($r=0.387$, $p<0.0001$)。大腸癌株化細胞の *FBXW7* 特異的発現抑制により、c-Myc と cyclin E 蛋白の発現が増加し、細胞増殖能が上昇した。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 蛋白の逆相関を確認した (*FBXW7* vs. c-Myc: $r=-0.526$, $p<0.0001$, *FBXW7* vs. cyclin E: $r=-0.553$, $p<0.0001$)。

[**結論**] われわれは、大腸癌細胞におけるユビキチンリガーゼ *FBXW7* 発現低下がゲノムレベルの変異に起因し、c-Myc や cyclin E の異常集積を誘導することにより細胞周期調節機構の破綻を惹起し大腸癌の進展に寄与することを臨床検体で示し、in vitro で検証した。また、大腸癌原発巣における *FBXW7* 発現変異は多変量解析において独立した予後規定因子であることを明らかにし、臨床的にも有用な予後予測マーカーとなりうることを示した。