




学位論文審査の結果の要旨

| 審査区分 課・論 | 第 号 | 氏 名 | 柴田 智隆 |
|--|------|-------|---|
| 審 査 委 員 会 委 員 | 主査氏名 | 守山正胤 |  |
| | 副査氏名 | 三股浩光 |  |
| | 副査氏名 | 白石 稔男 |  |
| 論文題目 : Disturbed XIAP and XAF1 expression balance is an independent prognostic factor in gastric adenocarcinomas | | | |
| 論文掲載誌名 : Annals of Surgical Oncology | | | |
| 論文要旨 | | | |
| <p>アポトーシスを阻害する代表的な遺伝子ファミリーとしてアポトーシス阻害因子 (IAP) ファミリーが同定されておりそのなかでも XIAP は最も重要なアポトーシス阻害因子である。一方、XIAP の阻害因子として SMAC、XAF1 などが同定され、これらの遺伝子の発現により XIAP の働きが阻害される。我々は、すでに胃癌における XIAP 発現を mRNA レベルで解析し、XIAP と XAF1 の発現バランスの変化が胃癌の進展に重要な役割を示すことを報告してきたが (Shibata T, et al Diagn Mol Pathol. 2007)、今回さらに胃癌組織における発現を蛋白質レベルで確認し XIAP 発現と予後との関連を検討した。研究に用いた胃癌組織は、大分大学医学部第二外科において切除された胃癌 187 症例を対象とした。XIAP、SMAC および XAF1 蛋白質の発現を免疫組織学的手法を用いて調べ、蛋白質発現と臨床病理学的因子の関連および予後との相関について解析した。</p> <p>臨床病理学的因子との関連では、XIAP は分化度およびリンパ管侵襲の有無と有意な相関を認め、SMAC は分化度および遠隔転移の有無と有意な相関を認めた。また、XAF1 はリンパ管侵襲の有無と有意な相関を認めた。XIAP、SMAC および XAF1 は単独では予後因子となり得なかったが、XIAP と XAF1 の発現バランスで分類した三群で予後の検討を行ったところ、XIAP 陰性群、XIAP 陽性 XAF1 陽性群、XIAP 陽性 XAF1 陰性群の三群で予後の検討を行うと、有意に予後との相関を認めた。また、多変量解析においても独立した予後因子であることが示された。胃癌において、XIAP および XAF1 発現バランスによるアポトーシス制御機構が予後に関連していることが示唆された。</p> <p>本研究は、アポトーシス制御因子である XIAP ならびに XAF1 蛋白質発現が胃癌の予後因子であることを初めて明らかにした意義ある研究であり、審査委員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p> | | | |

学 位 論 文 要 旨

氏名 柴田智隆

論 文 題 目

Disturbed XIAP and XAF1 expression balance is an independent prognostic factor in gastric adenocarcinomas

(胃腺癌において、XIAPおよびXAF1の発現の乱れが独立した予後因子となる。)

要 旨

【目的】アポトーシスは個体の発生や恒常性の維持に欠かせないことが明らかにされ、腫瘍におけるアポトーシス制御機構の破綻が非常に重要な役割を果たすことが報告されている。

アポトーシスを阻害する代表的な遺伝子ファミリーとしてBcl-2ファミリーやアポトーシス阻害因子(IAP)ファミリーが同定されており、人においては8種類のIAPファミリーが同定されている。

そのなかでもXIAPは最も重要なアポトーシス阻害因子であり、カスパーゼを直接抑制することにより強いアポトーシス抵抗性を生じさせることが報告されている。

一方、XIAPの阻害因子としてSMAC/DIABLO、XAF1などが同定され、これらの遺伝子の発現によりXIAPの働きが阻害されることが報告されている。

我々は、mRNAレベルでの胃癌におけるXIAP、SMAC、およびXAF1の解析を行い、XIAPとXAF1の発現バランスの変化が胃癌の進展に重要な役割を示すことを報告した(Shibata T. et al Diagn Mol

Pathol. 2007;16(1):1-8)。今回は、胃癌切除標本において蛋白レベルでのこれらの因子の発現および予後との関連を検討した。

【研究対象および方法】 大分大学医学部腫瘍病態制御講座(第二外科)において1987年1月から2000年12月に外科的に切除された胃癌187症例を対象とした。XIAP、SMACおよびXAF1蛋白の発現を免疫組織学的手法を用いて解析した。それらの蛋白の発現と臨床病理学的因子の関連を検討した。また、予後との相関についても解析した。

【結果】 癌組織ではXIAP、SMACは細胞質にXAF1は核に局在する発現を認めた。臨床病理学因子との関連ではXIAPは分化度およびリンパ管侵襲の有無と有意な相関を認めた。SMACは分化度および遠隔転移の有無と優位な相関を認めた。XAF1はリンパ管侵襲の有無と有意な相関を認めた。XIAP、SMACおよびXAF1は単独では予後因子となり得なかったが、XIAP陰性群、XIAP陽性XAF1陽性群、XIAP陽性XAF1陰性群の三群で予後の検討を行なうと、有意に予後との相関を認めた。(p=0.026) また、多変量解析においても独立した予後因子であることが示された。

【考察】 胃癌において、アポトーシス阻害因子であるXIAPは単独では有意な予後因子となり得ないものの、その阻害因子であるXAF1の発現とのバランスで有意に予後と相関することが示された。腎細胞癌では阻害因子であるSMACとの発現のバランスが重要であることが示されたが、胃癌においてはSMACの発現は腫瘍の分化度との強い相関を認めるものの、XIAPに対する影響はXAF1の発現が重要であると考えられた。アポトーシスは組織もしくは細胞特異性が高い可能性も示唆された。

【結語】 胃癌においてXIAPおよびXAF1発現バランスによるアポトーシス制御機構が予後に関連してことが示唆された。