

論文内容の要旨

報告番号		氏名	伊藤 眞廣
Overexpression of E3 ubiquitin ligase tripartite motif 32 correlates with a poor prognosis in patients with gastric cancer (ヒト胃癌患者におけるtripartite motif 32の過剰発現は予後不良に関連する)			

論文内容の要旨

【目的】ユビキチン-プロテアソーム系は細胞周期やシグナル伝達、転写調節など様々な生命現象の制御に関連しており、近年様々な癌においてその異常が指摘されている。Tripartite motif(TRIM) protein familyは、Ring domain, B box, Coiled coil domainからなる特徴的な共通の構造を持つprotein familyであり、その多くがE3ユビキチンリガーゼの機能を持つとされている。TRIM32は、E3ユビキチンリガーゼの機能を有しており、その過剰発現が皮膚扁平上皮癌や肺癌、結腸癌等の様々な腫瘍で報告されている。一方で、胃癌におけるTRIM32の発現異常や臨床的意義は不明である。今回、われわれは胃癌におけるTRIM32の発現とその臨床病理学的意義について検討した。【方法と結果】胃癌切除検体に対してreal-time PCR解析を行ったところ、癌部では、非癌部と比較しTRIM32 mRNAの発現が有意に高かった。次いで、当科で根治切除術を施行した術前未治療の胃癌症例のうち、pStageIAを除く142例(男性105例, 女性37例)の切除標本に対して抗TRIM32抗体で免疫組織染色を行い、臨床病理学的因子及び予後との関連を検討したところ、TRIM32の発現と臨床病理学的因子との間に、相関は認められなかった。予後についての検討では、TRIM32高発現腫瘍患者の5年の全生存率及び無再発生存率は51.9/51.2%と、TRIM32低発現群の75.5/72.9%と比較し、ともに有意に不良であった。術後の再発頻度はTRIM32高発現群で有意に高く、特に血行性再発の頻度が高かった(オッズ比3.200, 95%CI 1.012-10.370, $p=0.045$)。多変量解析の結果、TRIM32高発現は独立予後不良因子であった(ハザード比2.388, 95%CI 1.288-4.428)。さらにin vitro実験系で、ヒト胃腺癌細胞株MKN45, MKN74のTRIM32発現を、siRNAを用いてノックダウンし、増殖能に与える影響について検討したところ、TRIM32ノックダウン細胞株はコントロールに比べ、有意に増殖能が低下していた。Western blotでタンパクの発現を分析した結果、TRIM32ノックダウン細胞株ではアポトーシスのマーカーであるcleaved PARP, cleaved caspase 3の発現が増加していた。【結語】TRIM32の発現レベルは、胃癌術後再発の危険因子であり、特に血行性再発の危険因子であった。TRIM32は、胃癌細胞内においてアポトーシスを抑制することで、癌の増殖に関与する可能性が示唆された。TRIM32は胃癌に対する新たな予後予測のバイオマーカーとなりうると考えられる。