

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1618 号

The loss of CASP4 expression induces poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma

(CASP4 の発現は食道癌の生命予後を改善する)

柴本 峰彩子 (しばもと みさこ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

食道癌は消化器癌のなかでもきわめて生物学的悪性度が高く、予後不良な疾患であり、予後不良の原因となる遺伝子を同定することは、極めて重要である。遺伝子を同定するにあたり、個々の遺伝子だけではなく、多くの癌遺伝子をゲノムレベルおよび発現レベルで包括的に解析する事により食道癌の進展に関する遺伝子を明らかにすることが重要であると考えた。

われわれは5施設から収集した食道癌と診断された157例のサンプルの中から57サンプルに対し array-CGH 法を用いて copy number の解析を行い、78 例に対しては qRT-PCR 法を用いて遺伝子発現の解析を行った結果、caspase-4 (CASP4) を同定した。食道癌における CASP4 の特性を調べる目的で 78 例のサンプルを用いて GSEA も併施した。

Copy number の解析では 57 例のうち 47 例で copy number の減少を示し発現量との相関も示されたことから CASP4 の癌抑制遺伝子としての役割が示唆された。食道癌における CASP4 発現の臨床病理学的因子を検討した結果、リンパ管浸潤に有意に相関性を示し、生存曲線では、CASP4 の高発現群は低発現群に比して有意に予後良好であった。さらに CASP4 の食道癌進展との関与を調べる目的で GSEA を行った結果、NF κ B signaling 遺伝子セットと apoptosis 関連遺伝子セットに有意に関連性を示した。

CASP4 のゲノム変異に起因する発現喪失は、食道癌の予後因子となることを明らかにし、診断マーカーとしての臨床的有用性が示唆された。また、本研究では TNF α induced NF κ B signal の活性化への CASP4 の関与についても、GSEA 解析により臨床検体における再現性を確認した。