

	さの まさかず
氏 名	佐野 正和
学 位	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	新大院博(医)第209号
学位授与の日付	平成20年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博 士 論 文 名	Expression level of ECT2 proto-oncogene correlates with prognosis in glioma patients (神経膠腫における Epithelial Cell Transforming Gene2(ECT2) 発現の検討)
論文審査委員	主査 教授 藤 井 幸 彦 副査 教授 高 橋 均 副査 教授 西 澤 正 豊

博士論文の要旨

【目的】神経膠芽腫は、極めて生命予後の悪い固形腫瘍の一つである。近年、癌診断や癌治療はめまぐるしく進歩しているのにも拘らず、神経膠芽腫の予後に際立った改善は認められていない。悪性脳腫瘍の診断学、治療学の発展のためには、新規標的分子の同定が重要であると考えられ、申請者らはそうした研究を継続してきた。Proto-oncogeneの一つである、Epithelial cell Transforming Gene 2 (ECT2)は、正常細胞の増殖、分化の調節に重要な役割を担っている。ECT2は、低分子量GTP結合蛋白質であるRhoをRho-GDPからRho-GTPに転換することで、アクチンおよびミオシンを活性化し、最終的に収縮環を形成させ細胞分裂を誘導する。渉猟する限りにおいて、食道癌の組織からECT2の存在する染色体3q26.3が増幅されている報告等、他の固形腫瘍や神経膠腫の細胞株におけるECT2についての報告がなされているが、神経膠腫の組織に関わるECT2についての報告はない。申請者は、神経膠腫におけるECT2の発現と組織学的悪性度、及び予後との相関についての検討を行った。

【方法】神経膠腫患者 54 例 (WHO grade II 14 例、III 9 例、IV 31 例、平均年齢 48 歳) の手術摘出組織および 3 種類の悪性神経膠腫細胞株について検討した。(1) ECT2 タンパクの発現を免疫組織化学的に解析し、細胞核および細胞質の免疫組織化学染色スコアと腫瘍の組織学的悪性度および予後との相関を検討した。(2) ECT2 mRNA の発現を定量 RT-PCR により定量し、その発現と予後の相関を検討した。(3) RNA interference による ECT2 の発現抑制により、悪性神経膠腫細胞株の細胞増殖能や細胞浸潤能に及ぼす効果を解析した。

【結果】(1) ECT2 は、すべての神経膠腫細胞核および細胞質において、免疫組織化学的に様々な程度に染色された。核の免疫組織化学染色スコアと組織学的悪性度との相関の検討では、組織学的悪性度の高い症例ほどスコアが高かった。また、免疫組織化学染色スコアが高い群において生存期間が短い傾向が認められた ($p < 0.01$)。 (2) 組織における ECT2mRNA の発現は、組織学的悪性度と相関し ($p < 0.05$)、特に星細胞腫と悪性神経膠腫の間において有意な差が認められた。また ECT2mRNA の高発現群において生存期間が短い傾向が認められた。 (3) 2 種類の ECT2siRNA を用いた silencing により、神経膠腫細胞株の ECT2mRNA の発現は抑制され、その細胞増殖能および細胞浸潤能は、それぞれ $51.9 \pm 3.9\%$ と $41.2 \pm 6.3\%$ および $50.0 \pm 4.7\%$ と $67.7 \pm 4.8\%$ に抑制された。

【結論】これらの結果より、ECT2 は、タンパクレベルおよび mRNA レベルで、悪性度の高い神経膠腫において発現の亢進が認められ、神経膠腫の悪性化に関与していることが示され、更には悪性神経膠腫細胞の増殖能、浸潤能への関与も示唆された。また ECT2 は、神経膠腫患者の予後を予測するマーカーとして有用である可能性が示された。

(論文審査の要旨)

Epithelial Cell Transforming Gene-2 (ECT2) は proto-oncogene であり、細胞の分化・増殖に重要な役割を担っている分子である。申請者は、神経膠腫における ECT2 の発現と組織学的悪性度および予後との関係を明らかにする目的で、神経膠腫 54 例の手術摘出組織 (WHO grade II 14 例、III 9 例、IV 31 例) と 3 種類の神経膠腫細胞株における ECT2 の発現を検討した。その結果、1) ECT2 の免疫組織化学染色では、組織学的悪性度が高いもののほど細胞核および細胞質の染色強度と染色率 (免疫組織化学染色スコア) が高いこと ; 2) 免疫組織化学染色スコアが高い群が、低い群より生存期間が短いこと ; 3) RT-PCR にて定量した ECT2mRNA は、組織学的悪性度が高いほど高発現し、ECT2mRNA が高発現しているほど生存期間が短いこと ; 4) ECT2siRNA を用いた silencing により神経膠腫細胞の増殖能・浸潤能が抑制されることを明らかにした。

本研究は、ECT2 が神経膠腫において、悪性化や腫瘍細胞の増殖・浸潤に関与している可能性を示した点で学位論文としての価値を認める。