

博士課程用 (甲)

## 金 泉 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

## 題 目

**Nuclear karyopherin- $\alpha$ 2 expression in primary lesions and metastatic lymph nodes was associated with poor prognosis and progression in gastric cancer.**

(胃癌における核karyopherin- $\alpha$ 2発現は、原発巣とリンパ節転移巣による予後不良と癌進行に相関する。) Carcinogenesis. 2013 Oct;34(10):2314-21. doi: 10.1093/carcin/bgt214. Epub 2013 Jun 8.

Bolag Altan, Takehiko Yokobori, Erito Mochiki, Tetsuro Ohno, Kyoichi Ogata, Atsushi Ogawa, Mitsuhiko Yanai, Tsutomu Kobayashi, Baigalimaa Luvsandagva, Takayuki Asao, and Hiroyuki Kuwano

## 論文の要旨及び判定理由

核-細胞質間蛋白輸送は遺伝子発現、細胞周期調節、シグナル伝達など多くの細胞内プロセスと関連し、近年ではmalignant cell transformationにも関わることも示唆されている。核へ輸送される蛋白は核局在化シグナル (nuclear localization signals: NLS) を提示しており、NLSを含むタンパク質の核への移行は、NLS核移行受容体を必要とする。このNLS核移行受容体を構成しているのはimportin/karyopherinスーパーファミリーで、KPNAはそのひとつである。KPNAには6種のisoformが存在し、種々の組織で選択的に発現していることが知られているが、腫瘍組織での発現およびその機能に関しては不明な点が多い。このうちKPNA2は乳癌組織において過剰発現群の予後が不良であり、独立した予後因子となることが示されている。また、当科にて食道扁平上皮癌におけるKPNA2過剰発現は癌進行、予後不良と関連することも報告してきた (Anticancer res)。一方、KPNA2による核内に輸送される標的蛋白としてはE2F, Myc, NF- $\kappa$ Bなどの癌関連転写因子が知られている。またKPNA2はDNA二重鎖切断修復において重要な働きをするMRN複合体 (MRN-E11-RAD50-NBS1の3種の蛋白の複合体) を核へ選択的に輸送する役割を担うとされている。しかし、胃癌に対象としたKPNA2の発現および機能はこれまでのところ検討されていない。本研究の目的は胃癌におけるKPNA2発現の臨床的意義、機能を明らかにすることである。術前未治療の胃切除検体179症例と転移陽性リンパ節 (n=96) を用いてKPNA2免疫染色を行いKPNA2発現と臨床病理学的因子、予後との関連を評価した。KPNA2発現は腫瘍の中心部と比較して辺縁部で高発現していた。KPNA2高発現は肉眼型 (P = 0.036)、深達度 (P = 0.013)、リンパ節転移 (P = 0.0064)、静脈浸潤 (P = 0.034) の進行と有意に関連があり、予後不良であった。予後に対する多変量解析ではT因子、N因子、V因子とともに原発巣KPNA2高発現は独立予後因子であった (p=0.023)。また転移陽性リンパ節中のKPNA2発現は原発巣と同様に辺縁部で高く、高発現群は予後不良であった (P = 0.001)。KPNA2 siRNAを用いて胃癌細胞株のKPNA2発現を抑制した結果、増殖能は低下し、CDDPによるアポトーシス誘導が増強した。

KPNA2胃癌原発巣とリンパ節転移巣において有かな胃癌進行、予後不良マーカーとなることが期待される。特にKPNA2染色により、リンパ節転移陽性患者の中からさらに高リスクの患者を選別する手法は、不必要な補助化学療法を回避することで患者QOLの改善につながると期待される。また、KPNA2抑制が抗癌剤感受性を有意に増強したことからKPNA2を標的とした治療は治療抵抗性胃癌細胞に対する有望な治療ツールとなるかもしれない。

(平成 26 年 1 月 22 日)

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 腫瘍放射線学分野担任	中野 隆史	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 病態腫瘍薬理学分野担任	西山 正彦	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 病理診断学分野担任	小山 徹也	印

参考論文

**1. FBXW7 Mediates Chemotherapeutic Sensitivity and Prognosis in NSCLC.**

(FBXW7 NSCLCで化学療法感度と予後とに関連する。)

Mol Cancer Res. 2013 Oct 28.

Yokobori T, Yokoyama Y, Mogi A, Endoh H, Altan B, Kosaka T, Yamaki E, Yajima T, Tomizawa K, Azuma Y, Onozato R, Miyazaki T, Tanaka S, Kuwano H.

**2. Forkhead box protein C2 contributes to invasion and metastasis of extrahepatic cholangiocarcinoma, resulting in a poor prognosis.**

(Forkhead box protein C2肝外胆管癌の浸潤と転移に関与し予後不良である。)

Cancer Sci. 2013 Aug 6. doi: 10.1111/cas.12249

Watanabe A, Suzuki H, Yokobori T, Altan B, Kubo N, Araki K, Wada S, Mochida Y, Sasaki S, Kashiwabara K, Hosouchi Y, Kuwano H.

最終試験の結果の要旨

KPNA2発現と各種癌における予後との関係。また、胃癌治療の現状について満足すべき解答を得た。

(平成 26 年 1 月 22 日)

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科）

病態総合外科学分野担任

桑野 博行

印

群馬大学教授（医学系研究科）

腫瘍放射線学分野担任

中野 隆史

印

試験科目

主専攻分野

病態総合外科学

A

副専攻分野

腫瘍放射線学

A