

(様式4)

## 学位論文の内容の要旨

小澤大悟 印

(学位論文のタイトル)

*TGFBI* expression in cancer stromal cells is associated with poor prognosis and hematogenous recurrence in esophageal squamous cell carcinoma

(食道扁平上皮癌における癌間質細胞の*TGFBI*発現は予後不良と血行性転移に関係する)

(学位論文の要旨)

【背景】食道扁平上皮癌は悪性度が高く、癌関連死の重要な原因の一つである。食道扁平上皮癌患者の予後改善を目的に、我々は食道癌で高発現することが既存のマイクロアレイデータで確認されているTransforming growth factor- $\beta$  induced protein(*TGFBI*)の発現意義を調べた。

【対象と方法】1990年～2007年に当科において根治切除が行われた術前無治療の食道扁平上皮癌102症例を対象とした。これらの切除検体より採取されたtotal RNAを用いてreal time RT-PCRで*TGFBI*発現を評価し、その臨床病理学的意義を調べた。また食道扁平上皮癌における*TGFBI*蛋白の局在をみるために免疫組織学的検索を行った。その免疫組織学的検討の結果を受けて、線維芽細胞株KMST6の*TGFBI*発現をknock downし食道扁平上皮癌細胞株TE8との共培養を行い、TE-8の増殖能、遊走能、浸潤能の変化を調べた。

【結果】食道癌部の*TGFBI*発現は正常扁平上皮と比較し有意に高発現であった( $P=0.0014$ )。臨床病理学的因子との比較では、壁深達度(T)、リンパ節転移(N)、遠隔転移(M)との相関は見られなかった。しかし*TGF- $\beta$ 1*発現と*TGFBI*発現は正の相関を示し( $P=0.0019$ )、また*TGFBI*高発現群では術後の肝・肺・骨の血行性転移再発が有意に多く( $P=0.025$ )、全生存期間の比較では*TGFBI*高発現群で有意に予後不良であった。多変量解析においては*TGFBI*高発現が独立予後因子となることが示された (RR, 1.47; 95% CI, 1.03-2.05;  $P=0.037$ )。

免疫組織学的検討では、検討した41例中5例のみ(12.2%)で食道癌細胞の細胞質に*TGFBI*蛋白発現が観察されたが、ほとんどの症例では(87.8%, 36/41 cases)食道癌細胞に*TGFBI*発現は見られず、主に間質細胞や細胞外基質にその発現が確認された。免疫組織学的検討の結果を受けて、食道扁平上皮癌細胞株; TE1, TE8, TE15, KYSE70、正常食道扁平上皮細胞株; HET1A、および線維芽細胞株; KMST6の*TGFBI*発現をwestern blottingで評価した所、食道癌細胞株および食道扁平上皮細胞株のいずれも*TGFBI*発現はなく、線維芽細胞株KMST6のみ発現が確認された。

線維芽細胞株KMST6とTE8の共培養では、KMST6の*TGFBI*発現を抑制するとTE8の増殖能は変化しないものの、wound healing assay, Matrigel invasion assayの検討にてTE8の遊走能、浸潤能が低下することが示された。

【考察】既存のマイクロアレイデータ同様、本検討でも食道癌組織における*TGFBI* mRNA発現は対応する食道扁平上皮と比較し有意に高いことが示された。さらに免疫組織学的検索において*TGFBI* mRNA発現は主に癌間質細胞および細胞外基質由来であることが示唆された。また*TGFBI* mRNA高発現が術後血行性転移再発と相関し、予後不良因子となることも示され、in vitroにおいて線維芽細胞由来の*TGFBI*をknock downすることにより共培養した食道癌細胞株TE8の遊走能および浸潤能が抑制されることを証明した。

本研究において食道癌間質の*TGFBI*が食道癌の遊走能、浸潤能、ひいては血行性転移に関わっていることが示唆され、*TGFBI*が食道癌の潜在的な治療標的となりうるということが示された。

【結論】食道扁平上皮癌において*TGFBI*発現は細胞遊走能、浸潤能に関与し、結果として術後血行性再発と相関し予後不良となっていることが示唆される。*TGFBI*は食道癌の有望な治療標的となる可能性がある。