

論文内容の要旨

| | | | |
|---|--|----|-------|
| 報告番号 | | 氏名 | 國重 智裕 |
| Ring box protein-1 is associated with a poor prognosis and tumor progression in esophageal cancer | | | |
| (和訳) | | | |
| Ring box protein-1は食道癌の予後不良因子であり、腫瘍の進行と関連している | | | |

論文内容の要旨

【背景と目的】近年、発癌および癌の進展におけるユビキチンシステム異常の重要性が明らかにされてきている。RING box protein-1(RBX1)はSCF-ユビキチンリガーゼの構成タンパク質の一つであり、その過剰発現が癌細胞の増殖や再発に関連していると報告されている。今回、ヒト食道癌におけるRBX1発現の臨床的意義を検討した。

【対象と方法】1995年から2011年に根治的切除を受けた術前未治療食道癌120例の切除標本を抗RBX1特異抗体で免疫組織染色を行い、臨床病理学的因子、予後との関連を検討した。さらにRNA干渉法を用いてヒト食道細胞株TE-1,TE-6のRBX1発現をノックダウンしRBX1発現と増殖能との関連を検討した。

【結果】平均RBX1陽性率は65.1 ± 24.8 %であった。臨床病理学的因子との関連では、壁深達度(pT1-2 58.5 % v.s. pT3-4 72.0 %, $P = 0.002$), リンパ節転移(陰性 56.8 % v.s. 陽性 70.6 %, $P = 0.004$), 腫瘍径(<50mm 60.0 % v.s. ≥50mm 75.0 %, $P < 0.001$), リンパ管侵襲(陰性 51.7 % v.s. 陽性 70.4 %, $P = 0.001$), 静脈侵襲(陰性 59.6 % v.s. 陽性 74.0 %, $P = 0.001$) において発現率に有意差を認めた。陽性率63 %をカットオフ値としhigh群 (n = 80)とlow群 (n = 40)に分類したところ、5年全生存率はhigh群 37.9 %, low群 58.6 %とhigh群は有意に予後不良であった($P = 0.003$)。また、siRNAを用いてRBX1発現をノックダウンするとコントロールに比較して増殖能が有意に抑制され、さらに5-FUとの併用効果を検討すると、5-FU単独、siRNA単独よりも優位に増殖能が抑制された。また、FACSではsiRNAによるノックダウンによってG2/M期での細胞周期停止が誘導されていることが確認された。術前化学療法後の切除標本を用いた検討では、RBX1 high群は有意にlow群に比べ5年全生存率が低く、病理組織学的効果判定がgrade1aであった切除標本のRBX1陽性細胞率はgrade1bもしくはgrade2症例に比べ高かった。

【結語】RBX1は食道癌の進展において重要な役割を担っており、新たなバイオマーカー、治療標的となる可能性が示唆された。