

（様式6-A）A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

東 陽子 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 SIRT6 expression is associated with poor prognosis and chemosensitivity in patients with non-small cell lung cancer.

（非小細胞肺癌におけるSIRT6発現は予後不良と抗癌剤感受性に関連する）

Journal of Surgical Oncology Aug; 112(2): 231-7, 2015.

Yoko Azuma, Takehiko Yokobori, Akira Mogi, Bolag Altan, Toshiki Yajima,

Takayuki Kosaka, Ryoichi Onozato, Ei Yamaki, Takayuki Asao, Masahiko Nishiyama,

Hiroyuki Kuwano.

論文の要旨及び判定理由

肺癌は世界的に非常に予後の悪い癌腫であり、進行症例における抗癌剤抵抗性克服は克服すべき重要な課題である。本論文で着目したSirtuin6 (SIRT6)は、ヒストン脱アセチル化活性を介して様々な遺伝子発現を制御し、正常細胞の老化や代謝を制御する重要な蛋白である。一方、癌細胞における機能については一定の見解が得られておらず、癌種によって腫瘍抑制・癌進行・抗癌剤抵抗性との関連が報告されている。肺癌においては、in vivo実験で腫瘍抑制因子としての可能性が示唆されているが、臨床検体におけるSIRT6発現の臨床的意義・機能は明らかとなっていない。本検討では、非小細胞肺癌におけるSIRT6発現の臨床病理学的意義と抗癌剤感受性との関連について検討した。

① 非小細胞肺癌検体におけるSIRT6発現と臨床病理学的意義の検討

当院で外科的切除を行った98例の非小細胞肺癌症例を対象とし、免疫染色法にてSIRT6の核および細胞質の発現強度を評価し臨床病理学的因子および予後との関連について検証した（患者背景：男性 65例/女性 33例、手術時平均年齢 65歳、有喫煙歴 65例、腺癌 81例/扁平上皮癌 17例、病理病期 I期 57例/II期 9例/III期 29例/IV期 3例、術後療法として 化学療法施行 48例/放射線照射施行 8例）。SIRT6は細胞質でより優位に発現しており、ほぼ均一な発現パターンを呈していた。また、非癌部と比較して癌部で高発現であった。SIRT6の細胞質および核での発現強度をそれぞれ評価したところ、細胞質高発現群は細胞質低発現群と比較して有意に予後不良であったのに対し、核高発現群は核低発現より有意に予後良好であった。細胞質および核の発現強度を組み合わせると、33例(33.6%)が細胞質高発現/核低発現群に分類された。同群はその他の群と比較して全生存期間および無再発生存期間ともに有意に予後不良で、扁平上皮癌症例に多く、病理病期進行度と相関していた。また、多変量解析において、SIRT6細胞質高発現/核低発現は全生存率に対する独立予後不良因子となった。

② ヒト非小細胞肺癌細胞におけるSIRT6発現と抗癌剤感受性についての検討

ヒト非小細胞肺癌細胞株に対しsmall interfering RNA を用いてSIRT6を抑制し、蛋白発現量と薬剤感受性との関連について検討した。SIRT6抑制肺腺癌細胞株では、薬剤耐性に寄与するとされているNFκBおよびautophagyマーカーであるBeclin1の発現が低下し、paclitaxel感受性が増強した。一方、肺扁平上皮癌細胞株ではSIRT6抑制による蛋白発現やpaclitaxel感受性

の変化を認めなかった。

③ 術後化学療法施行症例におけるSIRT6発現と予後

SIRT6抑制試験での結果を受けて、術後補助化学療法または再発に対する化学療法を施行された48例(48.9%)の全生存率について解析した結果、SIRT6細胞質高発現/核低発現群は他群と比較して有意に予後不良であった。

非小細胞肺癌に対する免疫染色の結果から、SIRT6の細胞内局在は癌進行や術後化学療法施行症例における予後不良と相関しており、免疫染色によるSIRT6の細胞内局在が抗癌進行・抗癌剤感受性に影響を及ぼしている可能性がある。また、SIRT6抑制試験の結果から、肺腺癌において、SIRT6がautophagyを介したpaclitaxel抵抗性に関与している可能性が示唆された。肺扁平上皮癌との関連については本検討で見解が得られず、組織型によるメカニズムの違いについては今後の検討が必要である。以上から、非小細胞肺癌におけるSIRT6発現および細胞内局在は、予後予測および抗癌剤感受性マーカーとして有用と思われる。また、SIRT6は肺腺癌におけるautophagyを介したpaclitaxel抵抗性に対する新規治療標的として期待される。本論文は、非小細胞肺癌におけるSIRT6発現の臨床病理学的意義や抗癌剤抵抗性への関与を示した初めての報告である。また、SIRT6の細胞内局在の意義についてもこれまで検討がなされておらず、他癌腫での研究にも応用が期待される。加えて、非小細胞肺癌の抗癌剤抵抗性に対する有力な新規標的分子の存在を示唆しており、新規性と肺癌研究の両面において有用性があると認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

平成29年1月30日

審査委員

主査	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
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 放射線診断核医学分野担任	対馬 義人	印
副査	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

参考論文

1. Src kinase-associated phosphoprotein2 expression is associated with poor prognosis in non-small cell lung cancer.
2. FBXW7 mediates chemotherapeutic sensitivity and prognosis in NSCLCs.
3. Surgical resection of a solitary plasmacytoma originating in a rib.