

(様式4)

## 学位論文の内容の要旨

印

(学位論文のタイトル)

**Low Expression of FBXO45 Is Associated with Gastric Cancer Progression and Poor Prognosis**

(胃癌におけるFBXO45低発現は進行と予後不良に関連する)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

**【背景】**

胃癌において予後不良予測因子の同定は重要であり、このようなマーカーは今後の有望な治療標的となりうる。F-Boxタンパク45 (FBXO45) を含むF-Boxタンパクは、細胞周期の進行、アポトーシスなどに関連し腫瘍形成に影響をあたえる因子として、現在、癌研究の分野で注目を集めている。FBXO45は、ユビキチン媒介タンパク質分解を介した腫瘍抑制因子または癌関連タンパクの分解において役割を果たすことが報告されている。胃癌においてFBXO45発現、臨床病理学的因子と予後との関連は検討されていないため、本研究ではFBXO45発現が予後予測因子となりうるかを検討した。

**【材料および方法】**

病態総合外科にて1995年から2000年までの間に根治手術を施行した胃癌104症例（男性67人、女性37人）を対象とした。免疫染色を用いて104例のFBXO45発現を評価した。細胞質でのFBXO45発現を発現強度に応じてスコア0 =染色なし、スコア1+ =弱染色、スコア2+ =強染色として評価した。症例は、高発現群（2+）と低発現群（1+および0）に群分けし、臨床病理学的因子との関連を統計学的に検討した。

**【結果】**

FBXO45は、非癌組織よりも癌組織においてより高度に発現され、主に細胞質での発現を確認した。FBXO45低発現58例、高発現46例と分類された。低発現群は、低分化および印環細胞型 ( $p = 0.009$ )、ローレン分類のdiffuse type ( $p = 0.0013$ )、腫瘍径 ( $p = 0.008$ )、腫瘍深達度 ( $p = 0.0013$ )、リンパ節転移 ( $p = 0.0066$ )、Clinical Stage ( $p < 0.0001$ ) と有意に関連があった。FBXO45低発現群は癌進行および予後不良に有意に関連していた。低発現群は、全生存率および癌特異的生存率において、高発現群よりも有意に低かった（それぞれ  $p = 0.0002$  および  $p = 0.0004$ ）。リンパ節転移陽性群 ( $n = 71$ ) では、低発現群は高発現群よりも有意に予後不良であった ( $p = 0.007$ )。多変量解析では、FBXO45低発現は、年齢およびリンパ節転移と同様に、独立した予後不良因子となった（ハザード比 = 1.94、95%信頼区間 = 1.03-3.86、 $p = 0.039$ ）。

**【考察】**

FBXO45低発現が癌の進行に関連し、胃癌患者の独立した予後因子であることが示唆された。FBXO45は、ユビキチン化を介して標的タンパクを分解する機能を有する。上皮間葉移行

（EMT）関連タンパクである、**Snail**ファミリー転写リプレッサー1、**Snail**ファミリー転写リプレッサー2、**Twist**ファミリーBHLH転写因子1、および亜鉛フィンガーEボックス結合ホメオボックス1は**FBXO45**の標的基質である。これらのタンパクはE-カドヘリンを抑制することによりEMTを誘導する。EMT誘導により癌浸潤および転移に関連することが報告されており、**FBXO45**低発現によりEMTが誘導され、癌進行および予後不良の原因となる可能性がある。

**【結論】**

胃癌組織における**FBXO45**低発現は予後不良予測因子であることが示唆された。**FBXO45**は、胃癌における分子標的治療の有望な候補となりうる。