

(様式4)

学位論文の内容の要旨

石井 範洋 印

(学位論文のタイトル)

Reduced FBXW7 expression in pancreatic cancer correlates with poor prognosis, and chemotherapeutic resistance via accumulation of MCL1

(膵癌におけるFBXW7低発現は予後不良と関連し、MCL1の蓄積を介した化学療法抵抗性に関与する)

(学位論文の要旨)

【背景と目的】

膵癌は最も予後不良な癌腫の一つであり、集学的治療が行われるが非切除例を含めた5年生存率は10%未満である。膵癌が難治性である理由として早期に進行・転移し、化学療法に抵抗性であることが挙げられており、膵癌患者の予後改善のために治療抵抗性に関わるメカニズムの解明や新たな治療標的の開発が求められている。FBXW7はE3ユビキチンリガーゼの1種でc-mycやMCL1などのOncoproteinの分解を介して癌の増殖・浸潤・化学療法感受性を制御しており、いくつかの癌腫で低発現と悪性度との関連が報告されている。また、MCL1はFBXW7の標的蛋白の一つで、GemcitabineやTaxan系の抗癌剤の感受性に関わることが報告されている。膵癌においてFBXW7とMCL1の関係について検討した報告はなく、本研究では膵癌におけるFBXW7発現の臨床病理学的意義を検討し、さらにFBXW7とMCL1の関係について検討を行った。

【対象と方法】

根治術を施行した膵癌122例(1999年-2012年)におけるFBXW7発現を免疫染色で評価し、臨床病理学的因子や予後について検討した。In vitro機能解析として、膵癌細胞株(SUIT-2)においてsiRNAを用いてFBXW7の発現を抑制し、増殖能・遊走能・浸潤能・化学療法(Gemcitabine、nab-paclitaxel)抵抗性について評価を行った。さらにFBXW7とMCL1の関係について化学療法抵抗性に着目し検討を行った。

【結果】

FBXW7は核に発現し、本検討ではFBXW7高発現群は68例、低発現群は54例であった。FBXW7低発現群は、高度な静脈侵襲と有意に相関し($P=0.037$)、Ki-67発現も有意に亢進していた($P=0.022$)。またFBXW7の基質であるMCL1はFBXW7とは逆相関の関係にあり、FBXW7低発現群でMCL1は高発現であった($P=0.032$)。予後との関係では無再発生存率、全生存率はFBXW7低発現群で有意に予後不良であった。また、術後Gemcitabineで治療された95例で検討するとFBXW7低発現群は有意に予後不良であり、予後不良の原因は化学療法抵抗性に起因する可能性がある。全生存期間に対する多変量解析ではFBXW7低発現は独立した予後不良因子であった($P=0.029$)。膵癌細胞株においてFBXW7を抑制すると増殖能、遊走能、浸潤能は有意に亢進し、Gemcitabine/nab-paclitaxelに対しては抵抗性を示した。FBXW7の発現抑制でMCL1の蓄積が確認され、FBXW7抑制下でMCL1をさらに抑制するとGemcitabine/nab-paclitaxelの抵抗性が解除された。

【考察】

FBXW7低発現が予後不良に関連することはいくつかの癌腫で報告されていたが、膵癌において

もFBXW7低発現が独立した予後不良因子であることが示され、FBXW7発現は予後予測マーカーとして有望である可能性が示された。In vitroの解析ではFBXW7の抑制で、膵癌細胞の増殖能・遊走能・浸潤能が亢進し、FBXW7は膵癌の悪性度に関わることが示された。FBXW7の分解標的蛋白はc-myc, MCL1をはじめNotch, cyclin E, mTORなど多岐にわたり、それぞれ悪性度との関連が報告されている蛋白であり、それらを制御するFBXW7は治療戦略の標的としても重要と考えられた。また、FBXW7低発現におけるGemcitabineとnab-paclitaxel抵抗性においてはMCL1の蓄積が重要な役割を担っていることが示され、FBXW7低発現におけるMCL1の阻害は化学療法感受性を高められる可能性があり、今後治療標的となる可能性が考えられた。

【結論】

膵癌においてFBXW7発現は癌の悪性度と関わり、予後を予測する有望なマーカーになりうると考えられた。また、FBXW7はMCL1発現の制御を介して治療抵抗性にも関与しており、FBXW7の発現制御は新たな治療戦略となる可能性が示された。