福島県立医科大学 学術機関リポジトリ

FUKUSHIMA MEDICAL UNIVERSITY

Title	過剰なクローディン-６シグナルは子宮内膜癌の浸潤増殖能を促進させる強力な予後不良因子である(内容・審査結果要旨)
Author(s)	小島, 学
Citation	
Issue Date	2018-03-21
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/749
Rights	
DOI	
Text Version	none

This document is downloaded at: 2024-04-26T11:21:41Z

Fukushima Medical University

論 文 内 容 要 旨

氏名(しめい)	小島(こじま) 学(まなぶ)
学位論文題名	過剰なクローディン-6 シグナルは子宮内膜癌の浸潤増殖能を促進する強力な予後不良因子である

はじめに　タイト結合分子クローディンファミリー(CLDNs)は様々ながんで発現異常を示し，このうちCLDN6は胚細胞腫瘍や胃腺癌，肺腺癌，卵巣癌，子宮内膜癌の一部の症例で過剰発現している．しかしながら、これらのがんにおけるCLDN6高発現の生物学的意義は全く不明である．そこで本研究では，子宮内膜癌におけるCLDN6の高発現の頻度，臨床病理学的意義，がん悪性形質に及ぼす影響とその分子メカニズムの一端を明らかにした．　材料・方法　福島県立医科大学附属病院　婦人科にて手術された子宮内膜癌検体141例を対象として，免疫組織化学染色によりCLDN6発現を定量し，生存率や様々な臨床病理学的因子などとの相関を統計解析して検証した．培養ヒト子宮内膜癌細胞株に対しレンチウイルスベクターを用いて*CLDN6*遺伝子を過剰発現させ，CLDN6が細胞増殖能や遊走能などの癌悪性形質に与える影響を評価した．またこの細胞を免疫不全マウスに移植して担癌動物実験を行った．続いてTALEN法によってエストロゲン受容体α(ERα; *ESR1*)遺伝子をノックアウトすることにより，CLDN6シグナルにおけるERαの役割を検討した．さらにRNAシークエンスにて過剰なCLDN6シグナルによって制御される遺伝子群を抽出し，それらのERα依存性を解析した．結果・考察　子宮内膜癌の病理組織学的解析により，CLDN6は 約7%の症例で高発現しており，腫瘍内不均一性を示すことがわかった．驚くべきことにCLDN6高発現症例の5年生存率は30.0%と低発現群の89.3%に比べて著しく低く，組織学的グレードや脈管侵襲などの様々な臨床病理学的因子とCLDN6高発現との相関が見られた．さらに多変量解析ではCLDN6高発現が遠隔転移や臨床進行期をも超える最も強力な予後不良因子であった．培養子宮内膜癌細胞株を用いた検討では，過剰なCLDN6の対合が子宮内膜癌細胞の増殖能と遊走能を亢進することがわかった．一方で，この影響はERαノックアウト細胞株では消失したことから，過剰なCLDN6シグナルによる悪性形質増強機構にはERαが必要であると考えられた．　またCLDN6過剰発現は担癌マウスにおいても腫瘍の増大や浸潤傾向の増強を引き起こしており，CLDN6による癌悪性形質増強が*in vitro*のみならず*in vivo*でも再現された．さらにRNAシークエンスの結果，CLDN6によって制御される下流分子には癌悪性形質と関連するものが多数含まれており，ERα依存性の異なる少なくとも2群に分類された．結語　本研究により，CLDN6の対合に端を発する細胞接着シグナルがERαとクロストークして子宮内膜癌の悪性形質増強に関わっていることが強く示唆された．CLDN6は子宮内膜癌の予後予測に有用なマーカー分子であるのみならず，ヒト成体正常組織には発現しない際立った特徴を有することから，次世代の癌治療を見据えた理想的な分子標的となりうると考えられた．

学位論文審査結果報告書

平成 30 年 2 月 5 日

大学院医学研究科長　様

下記の通り学位論文の審査を終了しましたので報告いたします。

【論文審査要旨】

氏　　名　小島　学

学位論文題名　過剰なクローディン-6 シグナルは子宮内膜癌の浸潤増殖能を促進する強力な予後不良因子である

本論文は子宮内膜癌の細胞株や臨床検体を用いて、細胞間結合の膜貫通型蛋白であるクローディン-6(CLDN6)の過剰発現が子宮内膜癌細胞の浸潤増殖能を促進することを示し、予後との関連を明らかにしたものである。また、悪性形質の増強がERαを介して行われることをin vitro、in vivoモデルでも証明するなど本学学位論文として充分な新規性を有していると考える。

学位論文審査会では、遊走能促進の評価として行った創傷治癒アッセイの妥当性、CLDN6 過剰発現によるエストロゲン受容体 ERαシグナル伝達亢進の機序、臨床成績における CLDN6 過剰発現と無再発生存期間との関連性、CLDN6 以外のクローディンファミリー蛋白群の役割、そのほか図表に関する細かい修正点など、いくつかの問題点が指摘された。

以上の指摘をもとに本論文が適正に修正されたことを全審査委員で確認した。本論文は過剰な細胞接着シグナルが子宮頚癌における予後予測因子となることを示唆し、新たな治療標的分子マーカーとして今後さらなる研究の発展が期待される。以上より、申請者は本学学位授与に価することを認めるものである。

論文審査委員	主査	乳腺外科学講座	大竹　徹
	副査	細胞化学研究部門	和田郁夫
	副査	泌尿器科学講座	相川　健