

## 論文内容の要旨

|  |  |    |       |
|--|--|----|-------|
| 報告番号   |  | 氏名 | 中出 裕士 |
| Overexpression of Cullin4A correlates with a poor prognosis and tumor progression in esophageal squamous cell carcinoma.<br>(和訳)<br>食道扁平上皮癌における予後因子および腫瘍進展メカニズムとCullin4A高発現との関連性について |  |    |       |

### 論文内容の要旨

**【背景と目的】**ユビキチンプロテアソームシステムは細胞周期やシグナル伝達, 転写調節など様々な生命現象に関与しており, 近年発癌への関与が報告されている. 我々はこれまでE3ユビキチンリガーゼ複合体の構成蛋白質であるcullin4A(CUL4A) の過剰発現が, 食道扁平上皮癌進展への関連と, 独立予後因子になりうるかを明らかにし, in vitroでの実験を含めた食道扁平上皮癌におけるCUL4A過剰発現の意義を検討した.

**【方法と対象】**当科で根治的食道亜全摘術を受けた術前未治療食道扁平上皮癌症例120例の切除標本を抗CUL4A特異抗体で免疫染色を行った. 染色される癌細胞の割合をそれぞれの標本で算出した. またヒト食道癌細胞株TE-1, TE-8のCUL4A発現を, siRNAを用いてノックダウンし, CUL4Aが増殖能に与える影響を検討した.

**【結果】**CUL4A陽性率をcut-off値44%でCUL4A-high群 (n=66)とCUL4A-low群 (n=54)に分類し, 臨床病理学的因子との関連を検討したところ, CUL4A高発現群は, 壁深達度 ( $P < 0.001$ ), 静脈侵襲陽性例 ( $P = 0.014$ )で有意な関連を認めた. 5年全生存率は, CUL4A-high群がCUL4A-low群に比して有意に予後不良であった (33.3% vs. 50%,  $P = 0.022$ ). 5年疾患特異的生存率は, CUL4A-high群がCUL4A-low群に比して有意に予後不良であった (42.2% vs. 73.1%,  $P < 0.001$ ). 多変量解析の結果, CUL4A-highは独立予後不良因子であった (ハザード比1.99, 95%信頼区間1.01-3.90,  $P = 0.045$ ). CUL4A-high群は術後再発率が有意に高かった (65.2% vs. 35.2%,  $P = 0.002$ ). 再発部位では, 特に胸膜播種がCUL4A-high群で有意に高い結果であった. CUL4A siRNAでノックダウンした細胞株はコントロール群と比較して, 72時間後の細胞増殖が有意に減少した (TE-1;  $P < 0.001$ , TE-8;  $P < 0.001$ ). CUL4A発現をノックダウンした細胞株は, 細胞周期において, G1期停止を誘導し, また, p21タンパクレベルを増加させた.

**【結語】**CUL4Aは, 食道扁平上皮癌進展に関連し, さらには独立予後因子であった. CUL4Aは食道扁平上皮癌細胞増殖や術後再発に重要な役割を担っている可能性が示唆された. 食道扁平上皮癌の新規予後予測マーカー, 治療標的となりうると考えられた.