九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Gastric Cancer Patients with High PLK1 Expression and DNA Aneuploidy Correlate with Poor Prognosis

大津, 甫

https://hdl.handle.net/2324/1806863

出版情報：九州大学, 2016, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

氏　　名：　大津　甫

論 文 名：Gastric Cancer Patients with High PLK1 Expression and DNA Aneuploidy Correlate with Poor Prognosis
（胃癌における PLK1 高発現による染色体異数性誘導が患者の予後に与える影響）

区　　分：甲

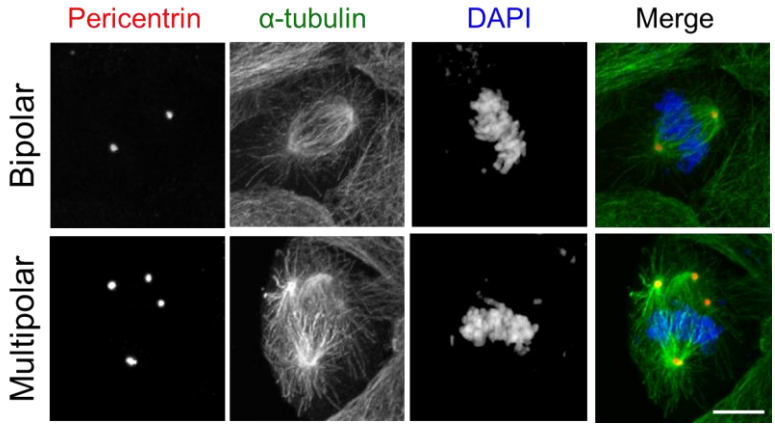
論　文　内　容　の　要　旨

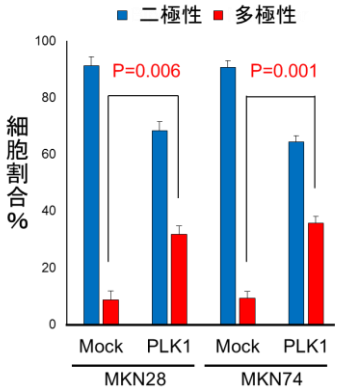
【背景】胃癌は世界で 4 番目に発生率の高い癌であり、毎年 100 万人が胃癌に罹患しているが、日本では特に罹患率が高い。最近では胃癌の分子サブタイプが解明されてきており、染色体不安定性（CIN）を示す癌が約半数を占めている為、胃癌の染色体不安定性に対する、更なる研究が期待されている状況である。染色体異数性とは、染色体不安定性の状態の一つで、細胞が異常な数の染色体を持つ事を言う。染色体異数性は、有糸分裂の際の分離異常や 2 つ以上の中心体を持つ多極紡錘体形成により、細胞分裂時に染色体数増加・減少が導かれることで生じることが知られている。染色体異数性が、細胞周期にかかわる因子、特に M 期キナーゼが関与するということが知られており、その一つである PLK1（Polo-like kinase）に着目して研究を行った。PLK1 は細胞周期に多岐にわたって作用している。M 期への進入、紡錘体形成チェックポイントとしての働きがあり、中心体制御に関しても、PLK1 過剰発現が中心体増大と多極紡錘体形成を誘発する事が知られている。しかしながら胃癌においては、PLK1 発現と染色体構造異常との関連はまだ明らかにされていない。この点に着目し、今回の研究の目的を、胃癌患者における PLK1 発現と DNA Aneuploidy、そして予後との関連について明らかにする事とした。本論文は、胃癌において PLK1 高発現と染色体異数性には高い関連性があり、予後に影響を与えるという最初の報告である。

【対象と方法】臨床検体は、当科にて外科手術が施行された胃癌 207 例を用いて行った。PLK1 発現は、免疫組織化学染色を行い、染色体異数性は LSC 法（レーザースキャニングサイトメトリー法）を用いて測定した。臨床病理学的因子・予後との関連について検討した。細胞株の実験では、異なる 2 種類の胃癌細胞株を用いた。作成した PLK1-IRES-GFP プラスミドを導入し、PLK1 を過剰発現させた。中心体マーカーとしてペリセントリン、微小管マーカーとしてαチューブリン、核マーカーとして DAPI を用い蛍光免疫染色を行った。共焦点レーザー顕微鏡を用い、細胞の形態を観察し PLK1 過剰発現と染色体異数性の関連について検討した。

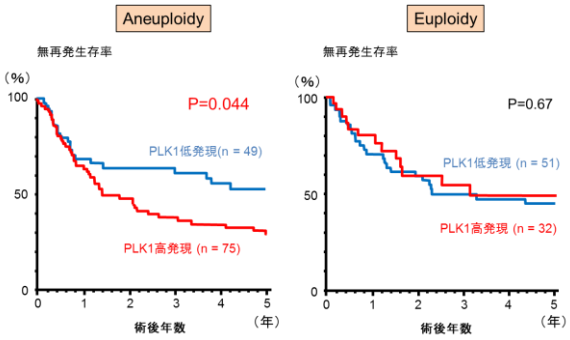
【結果】107/207 人の患者が PLK1 高発現を示した。PLK1 発現と臨床病理学的因子は、いずれも関連は認めなかった。PLK1 発現と予後については、これまで他の研究では、胃癌の全生存率（OS）との関連が示されたものもあったが、我々の研究では無再発生存率（RFS）と OS において、PLK1 高発現患者が予後不良な傾向にある

が、統計学的な有意差は認めなかった。次に、PLK1 の過剰発現が間期細胞で中心体増幅を誘発し、多極紡錘体をもつ細胞を誘導するかどうかを調べるために、PLK1 - IRES - GFP 発現ベクターを、2 つの異なった胃癌細胞株に導入した。GFP 発現が PLK1 の過剰発現マーカーとなるため、GFP 陽性細胞の中心体数を測定した。間期では、PLK1 の過剰発現が、2 つ以上の中心体を持つ異常な細胞を増加させ、さらに有糸分裂期において、多極紡錘体を持つ細胞が増加した。これらの結果から、胃癌細胞株において、PLK1 の過剰発現を介して染色体異数性を誘発しうる多極形成が誘導されることが示された。PLK1 発現レベルによって、胃癌患者の RFS と OS の有意差は認





めなかったが、PLK1 を過剰発現させた胃癌細胞株では、染色体異数性を起こし得る中心体増幅と多極紡錘体を誘発した。胃癌臨床検体において PLK1 高発現と染色体異数性の関連について検討したところ、PLK1 高発現は、有意に染色体異数性と関連性をもつことが判明した。そのため、PLK1 表現と染色体異数性が予後に関与している効果を調べるためサブグループ解析を行った。正倍数性の患者において、RFS は PLK1 表現にかかわらず有意差を認めなかったが、驚くべきことに染色体異数性を持つ場合、PLK1 高発現群は、PLK1 低発現群と比べ、RFS において有意差を持って予後不良であった。以上の結果より、胃癌の染色体異数性群において、PLK1 高発現群が有意な予後不良因子であることが示された。



【考察】PLK1 が高発現すると中心体増幅による多極形成が認められ、この多極形成は染色体異数性の原因として知られており、PLK1 高発現が染色体異数性の原因であることが分かった。また、予後解析により PLK1 高発現が関与している染色体異数性群が予後不良を示すことから、PLK1 高発現が治療ターゲットになり得るという事が考察される。現在、PLK1 阻害剤は、開発・研究が進んできており、阻害剤の一つであるボラセルチブは、現在急性骨髄性白血病の Phase III 試験が進行中であり、リゴサチブは、骨髄異形成症候群に対する Phase III 試験が終了しており、臨床応用が期待されている。

【結語】胃癌において PLK1 高発現と染色体異数性には高い関連性があり、予後に影響を与える事が明らかとなった。胃癌の分子サブタイプで多い染色体不安定性において、PLK1 高発現が分子標的となる可能性が示された。