

Contribution of Aurora-A and -B expression to DNA aneuploidy in gastric cancers

本間, 健一

<https://hdl.handle.net/2324/1807142>

出版情報：九州大学, 2016, 博士（医学）, 論文博士
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： 本間 健一

論 文 名： Contribution of Aurora-A and -B expression to DNA aneuploidy in gastric cancers

(胃癌における Aurora-A および Aurora-B の発現と DNA aneuploidy との関係に関する
検討)

区 分： 乙

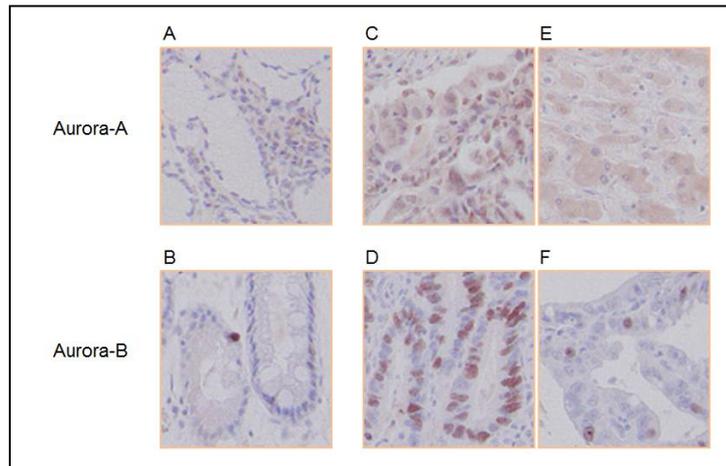
論 文 内 容 の 要 旨

【目的】染色体数が異常を来たした状態である DNA aneuploidy は発癌や悪性の発育と密接に関係している。染色体が正常に分裂しない場合に細胞分裂の間に aneuploidy が起こる。Aurora キナーゼ (Aurora-A と Aurora-B と Aurora-C)は正常な細胞分裂に関与し、3 つの中で Aurora-A と Aurora-B はこれらのキナーゼの欠損により深刻な有糸分裂異常に至る可能性があるため、最も注目されている。また、細胞分裂に特異的な抗癌剤に対する分子標的候補である。したがって、今回の我々の研究の目的は胃癌においてゲノム不安定性の観点から Aurora キナーゼの影響を調べることであった。

【方法】1994 年から 2006 年まで九州大学病院消化器・総合外科にて胃癌に対して胃切除術を受けた胃癌 110 症例の標本において免疫組織化学的解析を行うことにより Aurora-A と Aurora-B の発現を観察した。また同じサンプルを使用して DNA 含量、TP53 遺伝子の突然変異とマイクロサテライト不安定性も観察した。

【結果】DNA aneuploidy を解析した結果、110 症例のうち 68 症例(62%)で DNA aneuploidy を認めた。DNA aneuploidy は予後との相関関係がなかった。TP53 遺伝子の exon は 79 症例で解析し、20 症例(25%)に変異を認めた。MSI は 110 症例で解析し、12 症例(11%)が MSI 陽性であった。DNA aneuploidy を認める症例には TP53 変異を多く認めたが、統計学的有意差は認めなかった。DNA aneuploidy は MSI-H と逆相関していた。また、Aurora-A と Aurora-B の核での発現は、正常胃粘膜上皮と比較して癌部で上昇することがわかった。Aurora-B 高発現は aneuploidy および TP53 遺伝子突然変異と相関関係を認めたが、マイクロサテライト不安定性とは相関関係を認めなかった。Aurora-B とは対照的に、Aurora-A の発現は DNA aneuploidy とマイクロサテライト不安定性のどちらとも相関関係を認めなかった。これに加え、Aurora-A および Aurora-B の発現の強さと臨床転帰や予後とは相関関係を認めなかった。

【結論】Aurora-A と違い、Aurora-B の過剰発現が染色体不安定性を促進することにより、胃癌における DNA aneuploidy と関与することが示唆された。いくつかの Aurora キナーゼに対する阻害剤は抗癌剤として臨床的に評価中である。したがって、Aurora-B に対する阻害剤は、CIN 胃癌症例において効果的な治療戦略になる可能性がある。

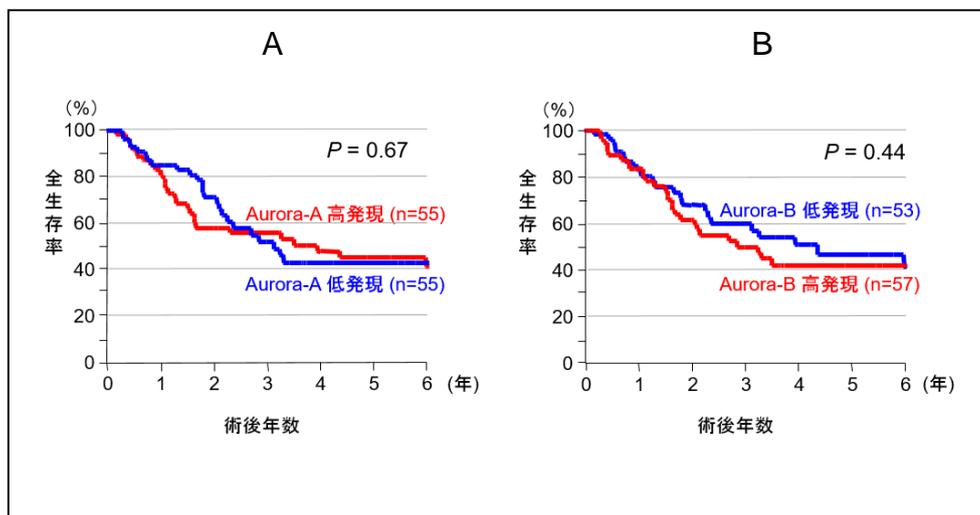


免疫組織化学染色でみられるヒトの胃組織におけるAurora-AとAurora-Bタンパクの局在

A、B：正常胃粘膜上皮

C-F：胃癌組織

Aurora-Aは正常の胃粘膜上皮でわずかに発現したが(A)、胃癌の細胞では高頻度に発現していた(C)。胃癌標本の中にはAurora-A核低発現のものもみられた(E)。Aurora-Bは正常な上皮組織ではほとんど観察されず(B)、胃癌組織では高頻度に発現していた(D)。胃癌標本の中にはAurora-B核低発現のものもみられた(F)。(A-Fの拡大倍率は×400)。



Aurora-A(A)とAurora-B(B)の発現レベルによる5年全生存率(OS)のKaplan-Meier生存解析

Aurora-A高発現群と低発現群の間に有意差は認めなかった。

Aurora-Bも同様に高発現群と低発現群の間に有意差は認めなかった。