

High ubiquitin-specific protease 44 expression induces DNA aneuploidy and provides independent prognostic information in gastric cancer

西村, 章

<https://doi.org/10.15017/1928625>

出版情報 : 九州大学, 2017, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License

(別紙様式2)

氏名	西村 章
論文名	High ubiquitin-specific protease 44 expression induces DNA aneuploidy and provides independent prognostic information in gastric cancer
論文調査委員	主査 九州大学 教授 加藤 聖子 副査 九州大学 教授 中村 雅史 副査 九州大学 教授 康 東天

論文審査の結果の要旨

染色体不安定性(Chromosomal instability, CIN)はDNA aneuploidyにより定義され、胃癌の分子サブタイプの中で最も高い割合を占める群と報告されている。USP44 は、紡錘体形成チェックポイントの重要な調節因子である APC 複合体の活性を調節し、DNA aneuploidy を防止する脱ユビキチン化酵素である。USP44 の発現異常は細胞の CIN を誘導するが、胃癌における USP44 の発現と DNA aneuploidy の関係性は知られていない。本研究において申請者らは、207 例の胃癌臨床検体における USP44 の発現を免疫染色で評価した。胃癌における USP44 の核における発現(n=207、平均 39.6%)は正常粘膜(n=85、平均 14.6%)より有意に高かった(P<0.0001)。207 例のうち 124 例(60%)が DNA aneuploidy であった。USP44 高発現と DNA aneuploidy には強い正の相関を認めた(P=0.0005)。また、全生存期間は USP44 低発現群と比較して高発現群で有意に悪かった(P=0.033)。特に、サブグループ解析の結果、Diploid 群において USP44 高発現は予後に影響を与えなかったが、Aneuploid 群においては USP44 高発現群の無増悪生存期間(P=0.018)、全生存期間(P=0.036)が悪くという結果となった。さらに、ヒト細胞株(hTERT-RPE1)において、USP44 の過剰発現が染色体不安定性に及ぼす影響を検討した。USP44 を安定的(stable)に発現させ続けた細胞においては、染色体数異常の出現率が 50.6%と、コントロール群(6.6%)と比較し、有意に高かった(P<0.0001)。本研究は、USP44 が胃癌における DNA aneuploidy の誘導と、予後へ影響を持つことを示した。

以上の成績はこの方面の研究に知見を与えた意義ある成果であると考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行い、いずれについても適切な回答を得た。よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。