

Identification of ARL4C as a Peritoneal Dissemination-Associated Gene and Its Clinical Significance in Gastric Cancer

胡, 慶江

<https://hdl.handle.net/2324/1931809>

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：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



氏名：胡慶江

論文名：Identification of *ARL4C* as a Peritoneal Dissemination-Associated Gene and Its Clinical Significance in Gastric Cancer
(胃癌腹膜播種関連遺伝子 ADP ribosylation factor like 4c (*ARL4C*) の同定とその臨床的及び生物学的意義)

区分：甲

論文内容の要旨

【背景】胃癌は世界で最も罹患率と死亡率の高い癌の一つである。腹膜播種は胃癌によくみられる治癒困難な転移形式であり、胃癌の主な死因である。予後改善のため、治療標的として胃癌腹膜播種関連遺伝子の同定が期待されている。

【方法】われわれは胃癌腹膜播種細胞株、GSE15459、TCGA の 3 つの胃癌データセットを用いて、腹膜播種関連遺伝子候補を同定した。続いて九州大学病院別府病院の胃癌手術検体を用いて、RT-qPCR と免疫組織化学染色を行い、その遺伝子発現量の臨床病理学的意義を調べた。さらに 3 つの胃癌データセットを用いて同定遺伝子の予後解析を行った。またその遺伝子の機能を探るため、2 つの胃癌データセットで Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) 解析を行った。最後に、遺伝子ノックダウン胃癌細胞株 (AGS, 58As9, MKN45) を用いて *in vitro* 実験 (invasion/migration assay、蛍光免疫染色、ウェスタンブロッティング等) を行った。

【結果】腹膜播種関連遺伝子として ADP-ribosylation factor-like 4c (*ARL4C*) を同定した。免疫組織化学染色では *ARL4C* は胃癌細胞に高発現していた。臨床病理学的因素との関連では *ARL4C* mRNA 高発現は壁深達度及び腹膜播種と有意に相関していた (それぞれ $p < 0.01$ 、 $p < 0.05$)。また、*ARL4C* 高発現は 3 つの胃癌データセットにおいて予後不良因子であった。さらに、GSEA では *ARL4C* 発現量は上皮間葉移行 (EMT) 関連遺伝子セットと正の相関を示した。最後に、AGS 細胞と 58As9 細胞において *ARL4C* ノックダウンにより浸潤能・遊走能、SLUG 発現量、葉状仮足または糸状仮足の形成が減少した。また、MKN45 細胞において Epidermal Growth Factor (EGF) 投与により *ARL4C* 発現量が上昇した。

【結論】これらの知見は、*ARL4C* が 2 つのメカニズムつまり EMT 誘導と細胞運動の活性化を介して細胞浸潤能を亢進させることにより胃癌腹膜播種を促進する可能性を示唆している。さらに *ARL4C* は有用な予後予測マーカーとしてだけではなく胃癌腹膜播種に対する分子治療標的となることが期待される。