

# 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）

(別紙様式2)

氏名	胡 慶江			
論文名	Identification of <i>ARL4C</i> as a Peritoneal Dissemination-Associated Gene and Its Clinical Significance in Gastric Cancer			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	中村 雅史
	副査	九州大学	教授	小田 義直
	副査	九州大学	教授	小川 佳宏

### 論文審査の結果の要旨

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。このような背景を元に、本研究では、治療標的としての胃癌腹膜播種関連遺伝子を同定することを目的とした。方法としては、まず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。これらのスクリーニングの結果として、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。臨床病理学的因子との関連では 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。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。

以上の成績は胃癌腹膜播種の治療法改善に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。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ったが適切な回答を得た。また、当該申請者の共著者数が11名を越えていたが、当該申請者が主導的役割を果たしたことが確認できた。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。