

FBXW7 is involved in the acquisition of the malignant phenotype in epithelial ovarian tumors

北出, 尚子

<https://hdl.handle.net/2324/1937592>

出版情報 : 九州大学, 2018, 博士 (医学), 論文博士

バージョン :

権利関係 : © 2016 The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

氏 名：北出尚子

論 文 名：*FBXW7* is involved in the acquisition of the malignant phenotype in epithelial ovarian tumors

(ユビキチンリガーゼ *FBXW7* は上皮性卵巣腫瘍における悪性形質獲得に関与している)

区 分：乙

論 文 内 容 の 要 旨

FBXW7 は c-Myc や CyclinE、Notch、c-jun などのがん遺伝子産物のユビキチン化に関わるユビキチンリガーゼである。*FBXW7* はがん抑制遺伝子として知られており、多くのヒト悪性腫瘍においてその遺伝子変異が報告されている。本研究で我々は卵巣癌 57 例の臨床検体を用いて *FBXW7* と *p53* の遺伝子変異を検索した。興味深いことに *FBXW7* にアミノ酸変異を伴う遺伝子変異は認めなかった。続いて上皮性卵巣腫瘍 126 例における *FBXW7* の mRNA 発現レベルについて調べた。*FBXW7* の発現レベルと卵巣腫瘍の悪性度とは負の相関を認めた (卵巣癌症例における *FBXW7* の発現レベルは境界悪性腫瘍や良性腫瘍と比較すると有意に抑制されていた ($p < 0.01$))。上皮性卵巣悪性腫瘍の 4 つの主要な組織型 (漿液性癌、類内膜癌、明細胞癌、粘液性癌)の中で漿液性癌にける *FBXW7* の発現は有意に低下していた。また、*p53* の遺伝子変異を有する症例では *p53* 野生型症例に比し有意に *FBXW7* の発現が抑制されていた ($p < 0.001$)。DNA メチル化アレイやバイサルファイトシーケンスにより *FBXW7* の 5'上流領域のメチル化を調べると、*p53* 遺伝子変異を有する症例では有意に高メチル化状態であった ($p < 0.01$)。これらのデータから *p53* の遺伝子変異により *FBXW7* の 5'上流領域が高メチル化され、*FBXW7* の発現を抑制することが示唆された。このように卵巣癌では *FBXW7* の発現が抑制されており、それは *p53* の遺伝子変異および *FBXW7* の 5'上流領域のメチル化状態と関連していた。