

Fanconi Anemia Complementation Group E, a DNA Repair-Related Gene, Is a Potential Marker of Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma

高橋, 純一

<https://hdl.handle.net/2324/4784477>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

氏 名： 高橋 純一

論文名： Fanconi Anemia Complementation Group E, a DNA Repair-Related Gene, Is a Potential Marker of Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma

(DNA修復関連遺伝子であるFanconi anemia complementation group Eは肝細胞癌において予後不良マーカーである)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】 Fanconi anemia complementation group E (FANCE)はDNA修復に関わるFanconi anemia (FA)経路の遺伝子である。肝細胞癌 (HCC) におけるFANCE発現の臨床的意義を評価した。

【対象、方法】 The Cancer Genome Atlas (TCGA, n=373)および当院HCC検体 (n=53)を定量RT-PCR法で定量し FANCE mRNA発現 (内部コントロールGAPDH発現により補正) を癌組織、非癌部組織で比較した。また予後における多変量解析を行った。免疫染色法によりFANCEの腫瘍組織での発現細胞の局在を調べた。さらにgene set enrichment解析 (GSEA)と遺伝子ネットワーク解析 (SiGN_BN) を行った。また、細胞周期、増殖能との関連を、FANCEをknockdownし、RT-PCR、proliferation assay、Western Blottingで評価した。TCGAおよびCancer Cell Line Encyclopediaのデータセットを用いて、HCCにおけるFANCEのmRNA発現とDNA損傷応答遺伝子の発現との関連を解析した。最後に、TCGAデータを用いて消化器癌におけるFANCEのmRNA発現と全生存率との関連を解析した。

【結果】 HCCにおいて癌組織で有意にFANCE mRNAが高発現 ($p < 0.05$) であり、また、FANCE高発現群は予後不良であった (Kaplan-Meier法, $p < 0.05$)。免疫染色ではFANCEは癌細胞の細胞質に高発現していた。多変量解析にてFANCE mRNA高発現が独立予後不良因子であった。GSEAにて細胞周期と増殖能に関わる遺伝子群と正の相関を認めた。FANCE knockdownにより、HCC細胞の増殖能の低下、cdc25Aの発現低下、ヒストンH3 pSer10の発現を上昇させた。SiGN_BNではHCCにおいてFANCEのmRNA発現がDNA損傷応答遺伝子 (H2AFX, CHEK1) と正の相関があることを明らかにした。HCCを含む肝胆膵臓癌では、FANCEの高発現が全生存率に有意な影響を及ぼすことが確認された。

【結語】 FANCEはHCC細胞に高発現し、高発現群が予後不良であり、予後を予測するバイオマーカーとなりうる。その機序として細胞周期進展と増殖能亢進が示唆され、治療標的となりうる。