

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)

(別紙様式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
論文調査委員	主査 九州大学 教授 大賀 正一 副査 九州大学 教授 小田 義直 副査 九州大学 教授 田尻 達郎

論文審査の結果の要旨

Fanconi anemia complementation group E (FANCE)はDNA修復に関わるFanconi anemia (FA)経路遺伝子である。申請者らは、肝細胞癌 (HCC) におけるFANCE発現の臨床的意義を評価した。

大規模HCC遺伝子データセットと当院HCC53名の検体をRT-PCR法で定量し、FANCEのmRNA発現 (内部対照GAPDH発現で補正) を癌組織と非癌部組織で比較した。予後について多変量解析を行った。一部は、免疫染色により腫瘍組織でFANCE発現の局在を調べた。また、Gene set enrichment解析 (GSEA)を行った。さらに、FANCEをknockdownし細胞周期と増殖能について、RT-PCR、proliferation assay及びWestern blotを用いて評価した。

HCCの癌組織ではFANCE mRNAが有意に高発現し ($p < 0.05$)、FANCE高発現群の予後が不良だった (Kaplan-Meier法, $p < 0.05$)。免疫染色でFANCEは癌細胞の細胞質に高発現していた。多変量解析ではFANCE mRNA高発現が独立予後不良因子であった。GSEAで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をsiRNA法により knockdownしたところ、細胞周期の進展抑制、増殖能の低下、及びapoptosis誘導の阻害効果が見られた。

FANCEはHCC細胞に高発現し、高発現群が予後不良で、予後を予測するバイオマーカーとなる可能性が示された。機序としての細胞周期進展、増殖能亢進とDNA修復反応活性化が治療標的となる可能性も示唆された。

以上の成績は、この方面の研究の発展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。なお本論文は共著者13名であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士 (医学) の学位に値すると認める。