

## 学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
二口 光里	主査 教授 大道 正英 副査 教授 谷川 允彦 副査 教授 勝岡 洋治 副査 教授 森 浩志 副査 教授 大槻 勝紀
主論文題名 Transcriptional expression of survivin and its splice variants in cervical carcinomas (子宮頸癌における survivin 遺伝子とその splice variants の発現)	
学位論文内容の要旨	
<p>(研究目的)</p> <p>survivin は inhibitor of apoptosis (IAP) family の一種で、アポトーシスシグナル伝達経路における terminal effector である caspase 3, 7 の直接的阻害により抗アポトーシス活性を示し、腫瘍細胞の増殖に密接に関与する。survivin には少なくとも 2 つの splice variants (survivin-2B, survivin-<math>\Delta</math>Ex3)が存在し、これらの発現態度が脳腫瘍、腎癌、肺癌など種々のヒト固形癌の悪性度や予後と密接に関連することが指摘されてきた。本研究では、子宮頸癌培養細胞および臨床検体における survivin (S)とその splice variants (S-2B, S-<math>\Delta</math>Ex3)の遺伝子発現を定量的に解析し、頸癌発生・進展との関連性を明らかにすることを目的とした。</p> <p>(方法)</p> <p>頸癌培養細胞 11 株(扁平上皮癌 7 株、腺癌 4 株)および同意を得て採取した手術摘出頸癌組織 20 例(扁平上皮癌 15 例、腺癌 5 例)ならびに正常頸部組織 12 例から常法により total RNA を抽出し、random primer 法にて cDNA を作成した。次に Real-Time PCR 法 (Roche, LightCycler)により S、S-2B、S-<math>\Delta</math>Ex3 遺伝子発現レベルを <math>\beta</math>-actin を内部標準として補正し、<math>1000 \times S</math>、<math>S-2B</math>、<math>S-\Delta EX3 / \beta</math>-actin <math>\pm</math> SE と表現した。統計学的処理は Mann-Whitney <i>U</i>-test により行った。</p> <p>(結果)</p> <p>頸癌培養細胞 11 株における S、S-2B、S-<math>\Delta</math>Ex3 遺伝子発現レベルは各々 <math>0.107 \pm 0.035</math>、<math>0.014 \pm 0.007</math>、<math>0.004 \pm 0.003</math>、頸癌組織 20 例では各々 <math>0.806 \pm 0.526</math>、<math>0.164 \pm 0.392</math>、<math>0.027 \pm 0.031</math>、正常頸部組織 12 例では各々 <math>0.013 \pm 0.050</math>、<math>0.006 \pm 0.058</math>、<math>0.001 \pm 0.001</math> で、S、S-<math>\Delta</math>Ex3 発現レベルは正常頸部組織に比較して頸癌培養細胞および頸癌組織で有意に高値を示した。組織型別に検討すると、扁平上皮癌組織 15 例では各々 <math>0.602 \pm 0.411</math>、<math>0.108 \pm 0.517</math>、<math>0.015 \pm 0.037</math>、腺癌組織 5 例では各々 <math>1.955 \pm 1.543</math>、<math>0.471 \pm 0.331</math>、<math>0.246 \pm 0.053</math> で、S、S-<math>\Delta</math>Ex3 発現レベルは扁平上皮癌に比較して腺癌組織で有意に高値を示した。培養細胞の由来組織別では S、S-2B、S-<math>\Delta</math>Ex3 遺伝子発現レベルに有意差はなかった。一方、S-2B/S および S-<math>\Delta</math>Ex3/S 比も正常頸部組織に比較して頸癌組織で有意に高値を示したが、興味あることに S-2B/S 比は進行期や骨盤リンパ節転移と有意に相関した。</p>	

(考察)

正常頸部組織においても微量ながら S、S-2B、S-ΔEx3 遺伝子発現が確認され、S 遺伝子の発現亢進および splice variants の発現変異が頸癌の発生・進展に密接に関与することが示唆された。

## 審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	二口 光里
論文審査担当者		主 査 教授 大 道 正 英 副 査 教授 谷 川 允 彦 副 査 教授 勝 岡 洋 治 副 査 教授 森 浩 志 紀 副 査 教授 大 槻 勝 紀	
主論文題名 Transcriptional expression of survivin and its splice variants in cervical carcinomas (子宮頸癌における survivin 遺伝子とその splice variants の発現)			
論文審査結果の要旨			
<p>アポトーシス阻害因子である survivin には少なくとも 2 つの splice variants (survivin-2B、survivin-<math>\Delta</math> Ex3)が存在し、これらの発現態度が種々のヒト固形癌の悪性度や予後と密接に関連することが指摘されてきた。本研究では、子宮頸癌培養細胞および臨床検体における survivin (S)とその splice variants (S-2B、S-<math>\Delta</math> Ex3)の遺伝子発現レベルを <math>\beta</math>-actin を内部標準として補正し、<math>1000 \times S</math>、S-2B、S-<math>\Delta</math> EX3/<math>\beta</math>-actin <math>\pm</math> SE と表現し、以下の結果を得ている。</p> <p>頸癌培養細胞 11 株における S、S-2B、S-<math>\Delta</math> Ex3 遺伝子発現レベルは各々 <math>0.107 \pm 0.035</math>、<math>0.014 \pm 0.007</math>、<math>0.004 \pm 0.003</math>、頸癌組織 20 例では各々 <math>0.806 \pm 0.526</math>、<math>0.164 \pm 0.392</math>、<math>0.027 \pm 0.031</math>、正常頸部組織 12 例では各々 <math>0.013 \pm 0.050</math>、<math>0.006 \pm 0.058</math>、<math>0.001 \pm 0.001</math> であった。</p> <p>(1) S、S-<math>\Delta</math> Ex3 発現レベルは正常頸部組織に比較して頸癌培養細胞および頸癌組織で有意に高値を示した。</p> <p>(2) 組織型別に検討すると、S-<math>\Delta</math> Ex3 発現レベルは扁平上皮癌に比較して腺癌組織で有意に高値を示した。</p> <p>(3) S-2B/S 比は進行期や骨盤リンパ節転移と有意に関連した。</p> <p>本研究は survivin とその splice variants の遺伝子発現が、子宮頸癌の増殖・進展に密接に関連することを明らかにしたものであり、その臨床的意義は大きいと考えられる。</p> <p>以上より、本論文は本学大学院学則第 9 条の定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌) International Journal of Gynecological Cancer 17: 1-7, 2007 (in press)</p>			