

論文審査の結果の要旨

Apurinic/aprimidinic endonuclease-1 is associated with angiogenesis and VEGF production via upregulation of COX-2 expression in esophageal cancer tissues

APE-1 は食道癌組織において COX-2 発現の上方制御を介して
脈管形成や VEGF 産生に関連している

日本医科大学大学院医学研究科 消化器内科学
研究生 名児耶 浩幸

AMERICAN JOURNAL of PHYSIOLOGY Gastrointestinal and Liver Physiology306(3):G183-90,2014 掲載

Apurinic/aprimidinic endonuclease-1 (APE-1) は、DNA塩基除去修復に対して重要な酵素であり、ある種の転写因子に対しては酸化還元作動体として機能する多機能蛋白質である。APE-1は多くの癌腫に発現を認め、化学療法への抵抗性や予後不良との関連が報告されているが、食道癌に関しての報告は少ない。そこで、申請者らは食道癌におけるAPE-1発現を調査し、cyclooxygenase (COX) -2発現やVEGF産生とAPE-1との相互作用を検討し、食道癌におけるAPE-1の腫瘍増殖メカニズムを検討した。

本論文ではAPE-1、COX-2、monocyte chemoattractant protein (MCP) -1、CC-chemokine receptor (CCR) 2とVEGF発現を、65例のヒト食道扁平上皮癌 (ESCC) 組織で、免疫組織化学的に評価し、APE-1、COX-2、MCP-1発現をスコア化した。MCP-1刺激されたESCC cell lines (KYSE 220とEC-GI-10) においてAPE-1、p-signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) 発現をreal-time PCR法やwestern blotting法で検討した。さらに in vitroの条件で、APE-1に対するsiRNA刺激、MCP-1刺激下でCOX-2発現、VEGF産生を検討し、シスプラチンに対する抗アポトーシス効果とAPE-1の関係についても検討した。これらの検討の結果、ヒトESCC組織において、APE-1の核局在がすべての組織の92.3% (60/65)で観察され、核APE-1と細胞質COX-2発現レベルの有意な関係 ($P = 0.029$, $R = 0.49$) が認められた。MCP-1陽性例は陰性例と比較し有意にAPE-1、COX-2の発現増加が認められ、APE-1、COX-2、MCP-1は免疫組織化学的には相互作用が考えられた。ESCC cell linesにおける検討では、MCP-1刺激によってAPE-1 mRNA発現が有意に増加した。APE-1に対するsiRNAを用いると、MCP-1刺激で増加したp-STAT3発現レベルは有意に抑制され、COX-2発現とVEGF産生も有意に抑制された。シスプラチンが添加されたESCC cell linesではAPE-1 に対するsiRNAによってAPE-1発現を抑制すると、細胞株のアポトーシスが有意に増加した。このような結果から、申請者らは食道癌組織でAPE-1が過剰発現し、この過剰発現とCOX-2発現やVEGF産生増加が有意に関係すると結論した。このように本研究は学術的に、また今後の癌治療のバイオマーカーとしての可能性を示すきわめて価値のある研究と考えられた。

第二次審査では、cell-line と手術組織での APE-1 発現の相違点、APE-1 と MCP-1・CCR-2・pSTAT3・VEGF との関連を含めた抗アポトーシス作用の構造、臨床データとの関連性や今後の臨床応用への具体案、炎症や他臓器での APE-1 発現の有無が質問され、いずれに対しても的確な応答がなされた。このように、本研究は初めて食道癌組織における APE-1 発現と COX-2 発現、VEGF 産生との関与を明らかにした学術的に極めて意義深い論文であり、よって学位論文として十分価値あるものと認定した。