

[別紙 1]

論文の内容の要旨

論文題目	Gene-expression profile analysis of diffuse-type gastric cancer and characterization of a molecule involved in gastric carcinogenesis
和訳	びまん浸潤型胃癌の遺伝子発現プロファイルの解析と発がんに関与する遺伝子の同定
指導教員	中村 祐輔 教授
専攻名	東京大学大学院医学系研究科 病因・病理学専攻
入学年	平成14年4月 医学博士課程入学
学生氏名	Natini Jinawath (ナティニ ジナワツ)

胃がんによる死亡者数は、世界ではがんによる死亡者数の第4位、日本では第2位を占めている。胃がんの組織型は、大きく分けてintestinal typeとdiffuse typeの2種類があり、それぞれ異なった疫学的・病理学的特徴を呈している。このことは、異なる発がんメカニズムと生物学的特性の存在を示唆している。intestinal typeがんについては、多くの分子生物学的研究がなされているが、diffuse typeがんの発がんの研究は少なく、そのメカニズムはほとんど解明されていない。diffuse typeがんはintestinal typeのがんに比べて、より浸潤傾向が強く、予後が不良である。

Diffuse typeがんの発生・進展メカニズムと、腫瘍の特性を明らかにするため、我々は20例のdiffuse typeがんと、同じ患者の正常粘膜から、レーザーマイクロビーム・マイクロダイセクション法によりがん細胞と正常上皮細胞を採取し、23040遺伝子を含むcDNAマイクロアレイを用いて、網羅的な遺伝子発現解析を行った。その結果、50%以上の症例で共通して発現が2倍以上増加

する遺伝子153種類と、50%以上の症例で共通して発現が2分の1以下に減少する遺伝子を1500種類以上同定した。共通して発現上昇する遺伝子群には、*S100A10*, *ANXA1*, *PLAB*などのシグナル伝達に関与する遺伝子、*GPX1*, *BACH*, *NNMT*などの代謝に関与する遺伝子、*TGFBI*, *CDC25B*, *CDC20*などの増殖や細胞周期に関与する遺伝子などが含まれていた。我々が以前に解析した20症例のintestinal type がんの発現プロファイルと比較するため、diffuse type がん と intestinal type がんを合わせた計40症例の遺伝子発現情報を用いて、unsupervised cluster analysis を行った。その結果、40症例はdiffuse type がん と intestinal type がん に正しく分類された。したがって、これら2つの種類の腫瘍は異なった遺伝子発現パターンをもっていることが証明された。2群で発現が特に異なっている遺伝子の中で、diffuse type がんには細胞-間質相互作用にかかわる遺伝子が高発現する特徴があり、intestinal type がんでは細胞増殖に関与する遺伝子が発現上昇する特徴があった。Diffuse type がん と intestinal type がん の発現情報を統計学的に比較した結果、2つのグループで有意に異なる発現を呈する遺伝子46種類を同定した。さらに diffuse type がん の中で血管浸潤の有無、リンパ管浸潤の有無、リンパ節転移の有無により発現が異なる、それぞれ13、11、31種類の遺伝子を見いだした。これらの遺伝子は diffuse type がん の進展に関与する可能性が示唆される。

Diffuse type がん で発現上昇する遺伝子153種類のうち、我々は *NOL8* と名付けた遺伝子に注目した。この遺伝子はRNA認識モチーフをN末領域にもつ、分子量約150kDaのタンパクをコードすることが予測された。*NOL8* は intestinal type がん に比べ、diffuse type がん に特異的に発現し、ノーザンブロット解析では、*NOL8* は骨格筋に発現していたが、他の22正常臓器での発現はほとんど認められなかった。また免疫染色の結果、*NOL8* タンパクは核小体に局在した。脱リン酸化酵素処理により分子量が変化することから、*NOL8* はリン酸化タンパクであることが示唆された。さらに *NOL8* 特異的な short interfering RNA を胃癌細胞 St-4、MKN45、TMK-1 に導入すると、*NOL8* の発現を抑制するとともに、がん細胞にアポトーシスを誘導した。これらの結果は、*NOL8* が diffuse type 胃癌に関与することを示しているのみならず、*NOL8* を標的とした diffuse type がん に対する新たな治療法開発に応用できることを示唆している。