

## 審査結果の要旨

氏名 孫 敏華

本研究では、手術検体を用い免疫組織化学的に胃癌における SOX9 の発現の意味を検討している。さらに胃癌細胞株、EBV 感染胃癌細胞株での SOX9 の発現、およびその発現制御機構として SOX9 プロモーターの DNA メチル化状態について検討を加えた。最後に胃正常上皮細胞株および胃癌細胞株を用い、SOX9 遺伝子や SOX9 siRNA を導入し、細胞増殖能、運動能に与える影響を調べた。下記の結果を得ている。

1. EBV 陰性胃癌においては、SOX9 は胃腺腫、粘膜内癌で発現が増加するが、胃癌の進行とともに発現が低下した。この SOX9 発現低下は主に SOX9 プロモーターの DNA メチル化によるものであった。
2. 胃正常上皮細胞に SOX9 を遺伝子導入することにより増殖率が増加したことから、SOX9 は胃癌発生に寄与することが示唆された。又、SOX9 による胃正常上皮細胞の増殖率の増加には PI3K/Akt 経路の活性化の関与が示唆された。
3. 胃癌細胞株において SOX9 の発現を siRNA により抑制すると、細胞形態が上皮様から紡錘形に変化し、細胞運動能の亢進が認められた。また、SOX9 siRNA により上皮マーカーである E-cadherin や  $\beta$ -catenin の発現が低下し、間葉系マーカーである Vimentin の発現亢進が認められた。この結果により SOX9 発現低下は EMT（上皮間葉転換）を誘導することが示唆された。この結果は、胃癌手術検体において SOX9 が発現低下し、E-cadherin の発現が低下していたことと対応している。
4. EBV 関連胃癌においては、粘膜内癌の段階から SOX9 はプロモーター領域の

DNA メチル化により発現低下していた。EBV 感染の有無により、SOX9 の発癌における役割が異なっている可能性が示された。

本研究では胃癌の進行に伴い SOX9 発現が低下することを明らかにし、この発現低下は主に SOX9 のプロモーター領域の DNA メチル化によるものであることを見いだした。また胃癌培養細胞の結果において SOX9 発現低下により EMT が誘導されたことから、胃癌の進行に SOX9 の発現低下が関与する事が示唆された。SOX9 が胃癌の発癌と進行において異なる役割を果たすことが明らかとなり、さらなる胃癌の進展の機構の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。