

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 宇野 泰朗

論 文 題 目


Increased Expression of *DNAJC12* is Associated with Aggressive Phenotype of Gastric Cancer

(*DNAJC12* 遺伝子発現と胃癌悪性度の相関性についての検討)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

柳野 正人 

名古屋大学教授

委員

藤城 光弘 

名古屋大学教授

委員

志川 史隆 

名古屋大学特命教授

指導教員

小池 聖孝 

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

胃癌悪性度に関与する新たな遺伝子を同定し、その機能と組織中発現について解析した。網羅的遺伝子発現解析の結果から DnaJ Heat Shock Protein Family (HSP40) Member C12 (*DNAJC12*) を抽出した。14 種の胃癌細胞株中 12 種において非腫瘍性腺上皮細胞株と比較して *DNAJC12* mRNA の発現増加を認めた。*DNAJC12* のノックダウンにより細胞増殖能と浸潤能が有意に低下した。臨床検体を対象とした発現解析では、*DNAJC12* mRNA 発現量は非癌部胃粘膜組織と比べて原発巣組織中で有意に増加していた。胃癌原発巣組織中 *DNAJC12* 高発現群では術後全生存期間が有意に短縮していた。術後全生存期間に対する多変量解析にて *DNAJC12* 高発現は独立予後不良因子の一つであった。*DNAJC12* 発現は胃癌悪性度を反映しており、新規バイオマーカーおよび治療標的分子となる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 原発巣組織で非癌部胃粘膜組織よりも高発現であり、かつ原発巣組織と肝転移巣組織で同等の発現レベルを示す遺伝子群から候補遺伝子を選択した。胃癌原発巣組織は内視鏡下生検にて入手可能であるが、肝転移巣は非侵襲的な組織採取が困難である。この観点から、原発巣の時点で癌細胞の転移ポテンシャルを反映するバイオマーカーを求めており、転移巣ではじめて顕著に上昇する遺伝子は、検討対象から除外した。
2. *DNAJC12* は HSP40 のひとつである。HSP40 は HSP70 との相互作用で ATP の加水分解が促進され様々な機能（蛋白質のリフォールディングなど）を果たしている。HSP70 はアポトーシス抑制や癌の浸潤に関わっている報告があり、今回増殖浸潤能に関わっていたことから、胃癌進展過程の特に浸潤といったプロセスに関わっていると思われる。接着や遊走能には関与なく、再発形式でも差はないことから浸潤に関わっていたことが予想される。アポトーシス解析および pathway 解析を進めることで、*DNAJC12* を介した胃癌進行機序の解明や治療薬開発へと発展する可能性がある。
3. 現時点で単独でマーカーとして臨床応用に持ち込めるほどの性能は示せていない。消化器外科学教室では、これらバイオマーカーを複合させることでより精緻に予後階層化を可能とする遺伝子発現パネルを開発し報告しており、*DNAJC12* に複数のバイオマーカーを組み合わせることで意義を深められる可能性がある。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	宇野 泰朗
試験担当者	主査	柳野 正人	副査 ₁	蔣 威 光 弘
	副査 ₂	吉川 史 隆	指導教員	小 沢 聖 考
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 網羅的発現解析の過程での候補遺伝子抽出方法について 2. <i>DNAJC12</i>のHeat Shock Proteinおよび胃癌進展における働きについて 3. <i>DNAJC12</i>のバイオマーカーとしての展望について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、消化器外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				