



Reduced Claudin-12 Expression Predicts Poor Prognosis in Cervical Cancer

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2021-12-02 キーワード: 作成者: Rahman, Abidur メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000365

論文内容要旨

しめい 氏名	らーまん あびっど Rahman Abidur
学位論文題名	Reduced Claudin-12 Expression Predicts Poor Prognosis in Cervical Cancer Claudin-12 タンパク質の発現低下は子宮頸がんの予後不良因子である
<p>子宮頸がんの罹患数及び死亡数は、世界全体で 50 万人及び 30 万人以上と推定されている。先進国ではスクリーニング検査の普及により、子宮頸がんの予後は改善されつつある。しかし局所進行例の 5 年生存率は 66%に留まり、再発・転移例の予後は依然として不良である。よって子宮頸がん治療の個別化に向けて、予後不良な患者を選別できるバイオマーカーの開発が急務である。</p> <p>Claudin (CLDN)ファミリー分子はタイト結合と呼ばれる細胞間接着装置の形成に必須であり、27 種類から構成されている。当研究室では以前、CLDN12 がカルシウムイオンの傍腸上皮細胞吸収に寄与することを報告した (Fujita et al., <i>Mol Biol Cell</i>, 2008)。またデータベース上 CLDN12 遺伝子は様々ながん腫で過剰発現しているが、「ホルマリン固定パラフィン包埋組織の免疫染色に使用でき且つ特異性の高い抗 CLDN12 抗体」が無いことその臨床病理学的重要性は不明であった。</p> <p>そこで本研究では、病理診断に有用な特異性の高い抗ヒト CLDN12 抗体の開発を目指した。また本抗体を用いて子宮頸がん外科組織における CLDN12 発現を詳細に解析し、その臨床病理学的意義を検証した。</p> <p>CLDN12 の C 末端ペプチドを免疫原とし、ラット足底免疫法により 202 個のハイブリドーマを獲得した。ELISA 法とウェスタンブロット法によるスクリーニングを施行し、ホルマリン固定パラフィン包埋した HEK293T:CLDN12 細胞株を用いた免疫染色法にて陽性シグナルを検出できた 6 クローンを選択した。これら 6 クローンはいずれも CLDN12 を選択的に認識し、CLDN12 と相同性をもつ CLDN サブタイプとは交差しなかった。本抗体を用いて 138 例の子宮頸がん外科組織中の発現を免疫染色法により評価したところ、CLDN12 発現の低下が再発 ($P = 0.0385$)、がん特異的生存率 ($P = 0.0008$)、無再発生存期間 ($P = 0.0275$) と有意な相関を示した。さらに多変量解析により、CLDN12 の発現低下は子宮頸がんの独立した予後因子であることを明らかにした ($P = 0.0290$)。</p> <p>本研究より CLDN12 は子宮頸がんにおいて腫瘍抑制的に機能することが明らかとなった。今後は分子メカニズムの詳細な解明を目指す。さらに他の婦人科がんである卵巣がんや子宮体がんにおいても検討を行い、CLDN12 の役割をがん腫横断的に明らかにする予定である。</p>	

学位論文審査結果報告書

令和 3年 8月 3日

大学院医学研究科長 様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

記

学位申請者氏名 Rahman Abidur

学位論文題名 Reduced Claudin-12 expression predicts poor prognosis in cervical cancer
(Claudin-12 タンパク質の発現低下は子宮頸がんの予後不良因子である)

審査結果要旨

子宮頸がんの個別化医療を進めるには、予後予測マーカーの開発が必要である。本論文では細胞接着装置を構成する Claudin ファミリー分子のうち、非定型的な Claudin-12 に焦点を当てた。まず、同分子を特異的に認識するラットモノクローナル抗体を作製し、次にこの抗体を用いて 138 症例の子宮頸がん組織を免疫組織化学法で解析した。その結果、Claudin-12 の発現低下が子宮頸がんの独立した予後因子であることを見出した。この成果はすでに *International Journal of Molecular Sciences* 誌 に発表されている。

審査は審査委員3名で行われた。実験はよく計画され、結果の記述およびそこから導かれる結論は妥当と判断された。また、申請者らが開発したモノクローナル抗体が、実際の臨床で応用可能であることを示した点は高く評価され、がん研究分野の発展に貢献するものと期待された。しかし、学位論文としての記述が不十分な箇所が見られたことから、修正を促すコメントを返した。その後、申請者はそれらすべてに対応し、論文は適切に改訂された。

以上より、本論文は医学界に発信できる価値の高いものであり、本学学位論文としての条件を十分に満たしていると判断した。

論文審査委員	主査	和栗	聡
	副査	苅谷	慶喜
	副査	鈴木	政博