

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	由 良 昌 大
主 論 文 題 名 Effects of let-7a microRNA and C-C chemokine receptor type 7 expression on cellular function and prognosis in esophageal squamous cell carcinoma (マイクロRNA let-7aとC-Cケモカインレセプター7の発現が食道扁平上皮癌における細胞機能と予後に与える影響)				
(内 容 の 要 旨) 食道癌は予後不良な癌腫の一つであり、集学的治療の開発が発展している現状においても、食道切除後の5年生存率は約50%にとどまる。病態の悪性度に関わる機序を解明することは、予後改善を目指す上で重要と考える。 ケモカインは様々な癌腫において、腫瘍の増殖、浸潤、転移に関わる因子であり、腫瘍組織におけるC-Cケモカインレセプター7（CCR7）の発現は、食道扁平上皮癌においてリンパ節転移に関与することが報告されている。また、ケモカインの発現を制御する機序としては、マイクロRNA（MicroRNA: miRNA）が当該タンパク質の発現に関与するメッセンジャーRNAの転写を調節していることが解明されつつあり、乳癌と胃癌において、CCR7発現を抑制的に制御しているmiRNA let-7aの発現の低下が、CCR7の発現を増加させ、腫瘍の浸潤・転移といった能力に影響を与えることが報告されている。食道扁平上皮癌においてはmiRNA let-7aの発現が細胞機能やCCR7発現に与える影響、予後に与える影響については不明であり、本研究の課題とした。 6種類の食道扁平上皮癌細胞株を用いてCCR7及びmiRNA let-7aの発現を調べると、CCR7とmiRNA let-7aの発現量は逆相関的な傾向を示した。それぞれの細胞株において、miRNA let-7aを過剰発現させると6種類のうち5種類の細胞株においてCCR7の発現低下を認めた。また、野生型において最もCCR7の発現が低値であった細胞株において、miRNA let-7aの発現を抑制させると、CCR7の発現は有意に増加し、また細胞浸潤能の増加を認めた。 続いて、Invasion Assayを繰り返すことで抽出される細胞株を高度浸潤株として樹立し、浸潤能、CCR7の発現、miRNA let-7aの発現を野生型と比較した。高度浸潤株において、浸潤能は有意に高く、CCR7発現は有意に増加し、miRNA let-7a発現は有意に低下した。Xenograftを用いたマウスのリンパ節転移モデルでは、高度浸潤株は野生型に比して、腫瘍サイズは有意な増大を示し、また、高度浸潤株においてのみリンパ節転移を認めた。 17名の食道癌患者の組織を用いた研究では、患者を①CCR7低値群、②CCR7高値/miRNA let-7a高値群、③CCR7高値/miRNA let-7a低値群の3つのグループわけると、5年無再発生存率はそれぞれ①85.7%、②60.0%、③37.5%（p=0.038）であり、CCR7高値/miRNA let-7a低値群の予後が有意に不良であった。 本研究の結果より、食道扁平上皮癌においてはmiRNA let-7aの発現が低下すると、抑制的に発現制御を受けていたCCR7の発現が増加し、浸潤能や転移能を獲得することで、患者の予後不良因子になり得ることを示した。				