

【別紙 2】

審査の結果の要旨

氏名 山田 雄太

本研究は、精巣癌における Tripartite motif (TRIM) 44 の臨床的意義や機能の解析および作用機序の解析をこころみたものであり、下記の結果を得ている。

1. 精巣癌の臨床検体における免疫染色の実験で、TRIM44 の発現が陽性の症例では、TRIM44 陰性例と比較して癌特異的生存率が低いことがわかった。TRIM44 発現陽性例は alpha fetoprotein (AFP)陽性、Nonseminomatous germ cell tumor (NSGCT)、N stage, 転移の有無と有意に関連を認めた。また、多変量解析においても TRIM44 発現陽性は癌特異的生存率が有意に低かった。
2. 精巣癌細胞 NTERA2 や NEC8 における gain-of-function 実験では、TRIM44 を一過性過剰発現した NTERA2 や NEC8 細胞は、トランスフェクション 48 時間後で有意に細胞の増殖能が亢進していた。また、遊走能に関しても TRIM44 一過性過剰発現した NTERA2 と NEC8 細胞において有意に亢進していた。さらに loss-of-function 実験では、siTRIM44 を用いて TRIM44 をノックダウンした NTERA2 と NEC8 細胞でもトランスフェクション後 48 時間で細胞の増殖能が有意に低下していた。遊走能に関しても TRIM44 をノックダウンした NTERA2 と NEC8 細胞で有意に遊走能が低下していることがわかった。また、TRIM44 をノックダウンした NTERA2 と NEC8 細胞では、アポトーシスが有意に亢進していた。
3. TRIM44 をノックダウンした NTERA2 におけるマイクロアレイ実験では、NTERA2 ノックダウンによって発現レベルが最も変動した遺伝子のなかには、癌関連遺伝子が多く、*C3AR1*, *ST3GAL5*, *NT5E*, *CDK19*, *CADM1*, *PRKACB*に代表される遺伝子を同定した。*C3AR1*, *ST3GAL5*, *NT5E*, *CDK19*, *CADM1*, *PRKACB* の遺伝子の発現が siTRIM44 によりマイクロアレイ実験と同様の変化をおこすことを RT-PCR 法により mRNA レベルで確認した。

以上、本論文は、精巣癌において TRIM44 発現陽性が予後と関連があり、精巣癌細胞 NTERA2 や NEC8 において、細胞増殖や細胞遊走能を促進しアポトーシスを抑制することで癌の tumorigenesis を促進する役割を担っていることを明らかにした。本研究はこれまで未知に等しかった、多種の癌との関連が指摘されている TRIM44 の精巣癌における役割や作用機序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。