

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 大友 梨恵

〔題名〕

SMYD2 overexpression is associated with tumor cell proliferation and a worse outcome in HPV-unrelated head and neck carcinomas.

(ヒト乳頭腫ウイルス非関連頭頸部癌においてSMYD2高発現は腫瘍増殖と予後不良に関連する。)

〔要旨〕

HPV非関連頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)は分子学的にヘテロな集団とされ多重癌の発生が問題となる。発癌原因となるいくつかの分子が報告されてきたが、予後や治療を決定するような適切なマーカーは確立していない。その候補としてSMYD2に着目した。SMYD2はSETおよびMYND領域、転写を規制するヒストンH3K36およびp53K370のためのリジン・メチルトランスフェラーゼであり、食道扁平上皮癌で癌を促進する遺伝子だと報告されている。今回SMYD2がHPV非関連HNSCCで発癌や予後に関与するか非多重癌群と多重癌群とに分けて検討した。

HPV非関連HNSCC症例215例の中でSMYD2タンパクの過剰発現は、80/142例(56.3%)の非多重癌症例および53/73例(72.6%)の多重癌症例で認められた。非多重癌群ではSMYD2タンパクの過剰発現は予後不良と相関し($p = 0.001$)、生存率が優位に低く($p = 0.004$, log-rank test)、多変量解析においても予後に関与する独立因子であることが示された($p = 0.034$)。一方多重癌群ではSMYD2タンパクの過剰発現と予後との関連性は認められなかった。HPV非関連のHNSCC細胞株では、SMYD2の過剰発現がmRNAレベルおよびタンパクレベルで認められた。しかしFISHでは責任領域に顕著な増幅は認められなかった。またHNSCC細胞の増殖はSMYD2のノックダウンによって抑制された。

これらからSMYD2はHPV非関連HNSCCの腫瘍細胞増殖に重要な役割を果たし、また特に非多重癌症例においては有用な予後予測因子であると言える。また治療ターゲットとしても有用であることを示唆する。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	乙 第 1079 号	氏 名	大友 梨恵
論文審査担当者	主査教授	山下 裕司	
	副査教授	上山 吉哉	
	副査教授	池田 菜 二	
<p>学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)</p> <p>SMYD2 overexpression is associated with tumor cell proliferation and a worse outcome in HPV-unrelated head and neck carcinomas.</p> <p>(ヒト乳頭腫ウイルス非関連頭頸部癌において SMYD2 高発現は腫瘍増殖と予後不良に関連する。)</p> <p>学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)</p> <p>SMYD2 overexpression is associated with tumor cell proliferation and a worse outcome in human papillomavirus-unrelated non-multiple head and neck carcinomas.</p> <p>(ヒト乳頭腫ウイルス非関連頭頸部癌において SMYD2 高発現は腫瘍増殖と予後不良に関連する。)</p> <p>掲載雑誌名 Human Pathology 第 49 巻 P. 145 ~ 155 (2016 年 3 月 掲載)</p> <p>(論文審査の要旨)</p> <p>HNSCC はしばしば多重癌が発生するという特色をもった疾患である。一部の症例では HPV が発癌に関与していることが分かり、それらの症例では癌化の機構が説明され、また治療反応性がよく予後が良好であることが示されたが、HPV が関連しない HNSCC については発癌機構や原因不明遺伝子や分子について十分には理解されていない。また予後や治療方針を決定しうる確立されたマーカーは存在しておらず、適切な治療の選択ができない現状がある。</p> <p>今回そのようなマーカーの候補として SMYD2 に着目した。SMYD2 とは SET and MYND domain containing protein 2 で、ヒストン H3K36 や p53 の K370 という転写を制御するリジンメチルトランスフェラーゼであり、食道扁平上皮癌において発癌を促進する遺伝子として報告されている。本研究では SMYD2 が HPV 非関連の非多重癌および多重癌 HNSCC 症例において発癌遺伝子として作用するか、また治療ターゲットとなるかについて検討した。</p> <p>215 例の HPV 非関連 HNSCC 症例では SMYD2 タンパクの過剰発現は非多重癌症例では 80/142 (56.3%)、多重癌症例では 53/73 (72.6%) にみられた。非多重癌症例では SMYD2 の過剰発現は予後と有意に相関した ($p = 0.001$)。SMYD2 が過剰発現した患者は、発現していない患者に比べ生存率が低く ($p = 0.004$, log-rank test)、多変量解析においても SMYD2 タンパク陽性は独立した予後不良因子であった ($p = 0.034$)。一方多重癌症例では SMYD2 の過剰発現は高齢者 (≥ 60 歳, $p = 0.033$)、TNM 分類でより進んだ T ($p < 0.001$)、N ($p = 0.045$)、Stage ($p = 0.004$) と相関していたが、予後との有意な相関はみられなかった。HPV 非関連の HNSCC 細胞株の幾つかでは SMYD2 の messenger RNA やタンパクの高発現が認められたが、染色体 1q32-41.1 での増幅は明らかではなかった。HNSCC 細胞の増殖は SMYD2 遺伝子のノックダウンによって阻害された。</p> <p>これらから HPV 非関連の非多重癌症例において SMYD2 は腫瘍の増殖に重要な働きをし、有効な予後予測因子であることが示された。さらに治療標的分子の候補になると考えられる。</p> <p>よって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認めた。平成 28 年 3 月 4 日実施の論文内容とそれに関する試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			