

# 学 位 論 文 要 約

Prognostic significance of TYRO3 receptor tyrosine kinase expression in gastric cancer

(胃癌におけるTYRO3受容体チロシンキナーゼ発現の予後予測上の重要性)

(著者：植嶋千尋、森本昌樹、山本学、原和志、宮内亘、菅澤健、多田陽一郎、谷尾彬充、木原恭一、松永知之、徳安成郎、坂本照尚、本城総一郎、梅北善久、藤原義之)

令和2年 Anticancer Research 40巻 5593頁～5600頁

高度な浸潤、転移を伴う進行胃癌は依然として予後不良であり、新規治療ターゲットの同定が期待されている。近年、各種癌に置いて、受容体チロシンキナーゼであるTAM familyに属するTYRO3の悪性度への関与が注目されている。今回我々は、胃癌悪性度とTYRO3分子の関与について検討した。

## 方 法

まず、TYRO3の発現を確認するため、5つのヒト胃癌細胞株で増殖実験を行った。次に、MKN-28細胞株でsiRNAを用いてTYRO3の抑制実験を行った。さらに、2003年2月から2011年12月に当科で根治切除術を受けたStage II/IIIの胃癌患者138人を対象とし、TYRO3の免疫染色を行った。

## 結 果

程度は異なるが、すべての胃癌細胞株でTYRO3の発現を認めた。TYRO3の抑制を行うと、細胞増殖能、細胞浸潤能が有意に低下した。免疫染色を行った138例中80例でTYRO3が陽性であった。患者背景をみるとTYRO3陽性は胃癌の組織型と関連していたが、その他の因子との関連は認めなかった。生存分析を行ったところ、TYRO3陽性患者はTYRO3陰性患者と比較してOS、DSS、DFSがいずれも有意に予後不良であることが分かった。単変量解析では、年齢、BMI、術前化学療法、Stage、pN、CEAおよびTYRO3発現が胃癌患者の独立した術後予後不良因子であり、これらの因子で多変量解析を行うと、年齢、術前化学療法、Stage、TYRO3発現が独立した予後因子であった。

## 考 察

本研究はTYRO3がStage II/III胃癌の独立した予後予測因子であることを報告した最初の報告となった。評価に用いたすべてのヒト胃癌細胞株(KATO-III、MKN-1、MKN-28、MKN-45、MKN-74)でTYRO3のタンパク発現が検出され、MKN-28細胞株を用いた細胞実験でTYRO3抑制は細胞増殖および浸潤を抑制した。胃癌では上皮細胞の解離と間葉系細胞への分化により浸潤や転移を可能にする上皮間充織 (EMT) が進行に重要な役割を果たすと考えられており、PI3K/Akt、MEK/ERKおよびWNT/ $\beta$ カテニンなどのシグナル伝達経路がEMTを調整することも報告されている。以前に当科で行った膀胱癌の研究で、TAMの下流メディエーターがこれらのEMT調整経路に共通していることが示されており、TYRO3はEMTを含むいくつかのカスケードを介して胃癌の進行を促進していることが示唆される。

患者検体を用いた検討において、TYRO3の発現がStage II/III胃癌患者の予後を規定することが示された。以上により、TYRO3またはその下流シグナルを治療標的にすることで新たな胃癌治療法の開発につながると考えられた。

## 結 論

チロシンキナーゼ受容体TYRO3の胃癌進展に関わる機能について解析を行った。