

学位論文抄録

Significance of Tsukushi in lung cancer
(肺癌における Tsukushi の意義)

山田 竜也
Tatsuya Yamada

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻呼吸器外科学

指導教員

鈴木 実 教授
熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻呼吸器外科学

伊藤 隆明 教授
熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻機能病理学

Abstract of the Thesis

Objectives

Tsukushi (TSK), a member of the small leucine-rich repeat proteoglycan (SLRP) family, plays multifunctional roles by interacting with signaling molecules during development. However, the role of TSK in cancer remains unknown. The aim of the present study was to investigate the biological significance of TSK in lung cancer.

Materials and Methods

Immunohistochemistry of lung cancer tissues and reverse transcription polymerase chain reaction (PCR) of lung cancer cell lines were carried out to detect TSK. Then, RNA sequence analysis, Gene Ontology analysis, quantitative real-time PCR, western blotting, cell counting assay, invasion assays, and xenograft studies were done in a human lung adenocarcinoma cell line, H1975 with modification of TSK expression levels, in order to investigate its biological roles, in particular epithelial–mesenchymal transition (EMT) and proliferation.

Results

TSK was found to be highly expressed in lung cancer tissues and cell lines. Modification of TSK expression levels in H1975 resulted in changes in molecules related to EMT, including cadherin-1, snail family transcriptional repressor 1, snail family transcriptional repressor 2, and vimentin. The results of cell counting and xenograft assays showed that TSK promotes cell proliferation.

Conclusions

In lung cancer cells, TSK is expressed more highly than the other SLRPs family members, and regulates the EMT and proliferation. Thus, TSK may be a key coordinator of multiple pathways and an important structural element in the lung cancer microenvironment.

学位論文抄録

【 目的 】

肺癌は世界中の癌死亡の主たる原因である。肺癌の治療 (tyrosine kinase inhibitor、immune checkpoint inhibitor therapy) が進歩したにも関わらず肺癌の予後は依然として不良であり、新たな治療法が望まれる。Tsukushi (TSK) は 2004 年に熊本大学神経化学教室、太田らによって発見された分泌タンパク質である。胚の初期発生に重要な役割を担っており、12 個の Leucine Rich Repeats を有する特徴から Small Leucine-Rich Proteoglycan family (SLRP) の Subclass IV に属している。TSK が様々なシグナル伝達分子と相互作用することは知られているが、TSK の癌に関する役割はわかっていない。本研究で TSK が肺癌においてどのような生物学的意義をもつのかについて検討した。

【 方法 】

肺癌組織における免疫組織化学および肺癌細胞株における RT-PCR を行って、肺癌における TSK の発現解析をした。次に、TSK の機能を明らかにするために、ヒト肺腺癌細胞株である H1975 を用い、TSK の発現レベルを調整し、RNA sequence、Gene Ontology 解析、qRT-PCR、western blotting、cell counting assay、invasion assay、Rag2^{-/-}:Jak3^{-/-} mice に対する皮下移植を実施した。

【 結果 】

TSK は、肺癌組織および肺癌細胞株において、有意な発現を認めた。H1975 における TSK 発現レベルを調整することで、cadherin-1、snail family transcriptional repressor 1、snail family transcriptional repressor 2、vimentin を含む epithelial-mesenchymal transition (EMT) のマーカーに有意な変化を認めた。cell counting assay、皮下移植の結果から TSK は細胞増殖を正に制御することを確認した。

【 結論 】

今回、我々は癌に対する TSK の働きを初めて報告した。肺癌細胞では、TSK は他の SLRP と比較し有意に発現しており、EMT および細胞増殖の調節に関わることが分かった。したがって、TSK は lung cancer microenvironment における重要な調整因子であり得ると我々は考える。