

山田 竜也 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Significance of Tsukushi in lung cancer

(肺癌における Tsukushi の意義)

肺癌は世界中の癌死亡の主たる原因である。チロシンキナーゼ阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬などの開発によって肺癌の治療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、新たな標的分子の発見や治療法の開発が望まれる。Tsukushi (TSK) は本学で発見された分泌タンパク質であり、多くの細胞外シグナルを調節することで様々な発生現象に寄与している。TSK は 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 の癌における役割は不明である。本研究では、TSK が肺癌においてどのような生物学的意義をもつのかを明らかにすることを目的とした。

外科手術で得られた肺癌組織 (腺癌 30 例、扁平上皮癌 17 例、小細胞癌 15 例) の免疫組織化学と肺癌細胞株 [腺癌細胞株 (A549, H358, H1975)、扁平上皮癌細胞株 (H226, H2170, HCC15)、小細胞癌細胞株 (H69, H889, SBC1, H69AR)] の RT-PCR を行い、TSK の発現を解析した。次に、TSK の機能を明らかにするために、ヒト肺腺癌細胞株 H1975 を用いて TSK を過剰発現した細胞株 (TSK-OE) と TSK をノックアウトした細胞株 (TSK-KO) を樹立した。TSK-OE 細胞と TSK-KO 細胞を用いて RNA sequence、遺伝子オントロジー解析、qRT-PCR、ウェスタン・ブロッティング、細胞数カウントアッセイ、浸潤アッセイ、Rag2^{-/-}:Jak3^{-/-} mice に対する皮下移植を実施した。

TSK は肺癌組織および肺癌細胞株において有意に高発現していた。TSK-OE 細胞では snail family transcriptional repressor 1, snail family transcriptional repressor 2, vimentin の発現が減少し、cadherin-1 の発現が増加していた。TSK-KO 細胞では snail family transcriptional repressor 2, vimentin の発現が増加していた。さらに、TSK-OE 細胞はコントロールと比べ細胞増殖が亢進し、皮下移植でより大きな腫瘍を形成した。以上の結果から、TSK は肺癌において高発現しており、上皮間葉転換 (EMT) を抑制し、細胞増殖を促進することが示唆された。

審査では (1) TSK-OE 細胞を主に使用している理由、(2) TGF- β を介した EMT と増殖、(3) TSK の結合分子、(4) 肺胞上皮細胞での発現、(5) 肺癌の TSK の発現と臨床像との相関、(6) TSK の分泌を促進する分子、(7) Toll 様受容体との関係、(8) 他の癌での TSK の意義、(9) TSK が遺伝子発現を調節するメカニズム、(10) TSK が TGF- β を抑制するメカニズム、(11) 細胞株樹立で H1975 を選択した理由、(12) 他の SLRP との関係、(13) 今後の研究の計画と予想、などについて活発な質疑が行われ、申請者からは概ね適切な回答が得られた。

本研究は、肺癌における TSK の意義を明らかにし、TSK が新たな肺癌治療の標的となる可能性を示したものであり、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長

細胞情報薬理学担当教授

中西 宏之