

氏名	越宗 靖二郎
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 6241 号
学位授与の日付	2020年9月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 機能再生・再建科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Prognostic value of <i>OCT4A</i> and <i>SPP1C</i> transcript variant co-expression in early-stage lung adenocarcinoma (<i>OCT4A/SPP1C</i> 遺伝子共発現の早期肺腺癌における予後予測マーカーとしての意義)
論文審査委員	教授 阪口政清 教授 前田嘉信 教授 木浦勝行

学位論文内容の要旨

肺腺癌は我が国で罹患率が最も高く初期の術後再発率も比較的高い。最適な治療選択のためには、正確な予後予測が重要である。本研究では、分化多能性維持に関わる転写調節因子 Octamer-binding transcription factor 4 (OCT4)と、多様な生理機能をもつ糖タンパク質で様々な病態の進展に関与する Secreted phosphoprotein 1 (SPP1)についての肺腺癌における関与を調査した。

RT-PCR 法を用いた発現解析により、肺腺癌由来高悪性度細胞株で *OCT4* と *SPP1* の多種類の転写産物の高発現を確認した。また、*gefitinib* 耐性肺腺癌細胞株での *OCT4* 発現細胞の選択的排除により、細胞集団の移動能が低下し *SPP1C* の発現量も顕著に低下した。さらに、*OCT4A* と *SPP1C* の共発現は、初期の肺腺癌患者由来腫瘍組織においても確認され、その発現と病理組織学的所見が相関することを見出した。本研究は、ヒト肺腺癌細胞株および組織における *OCT4* と *SPP1* の発現の相関性を初めて明らかにし、中でも *OCT4A/SPP1C* 軸が肺腺癌細胞の移動能に関与し、初期肺腺癌患者の予後予測マーカーとして有用であることを示した。

論文審査結果の要旨

肺腺がんは日本国では罹患率が最も高いがんであり、転移など悪性化にむかう機序をいかに防ぐかが治療や再発予防に重要である。そのため、本研究では、肺腺がんの悪性化機序を明らかにする目的で、これまでの研究から見出している候補分子2つ (*OCT4A* と *SPP1*) に着目し、これらのがん悪性化への意義を見出そうとした。

本研究から本研究者は、*OCT4A* と *SPP1* が共に高転移性肺がん細胞株ならびに患者由来転移がん組織に高発現していることを見出した。In vitro の研究から、*OCT4A* と *SPP1* はがん細胞株の少数の細胞に発現しており、これを人工的に消失させると、そのがん細胞株の走化性活性が減弱する結果となった。*OCT4A* と *SPP1* は、肺腺がんの悪性化を予測するマーカーとして有用だけでなく、治療の標的としても重要な分子であることが今回の研究から示唆された。

委員からは、*OCT4A* と *SPP1* の関係について、*OCT4A* とがん幹細胞との関係について、*OCT4A* を発現している少数の細胞を細胞株全体の population から除去するとどうしてそのがん細胞株全体の走化性活性が減弱するのか、など質問があったが、本人の知見や他からの情報から、自身の考えを的確に述べ、きちんと説得力を持って回答した。

よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。