

審査の結果の要旨

氏名 安藤 孝浩

本研究は肺癌の進展に関連する分子生物学的機序を明らかにするため、肺癌手術検体および細胞株を用いて、肺癌におけるインテグリン $\alpha 11$ の発現が予後に与える影響について検討したものであり、以下の結果を得ている。

1. 公開されているマイクロアレイデータから肺腺癌 40 症例と正常肺 30 症例を用いて、**Gene Ontology** により細胞接着に関連する膜タンパクの発現を検討した。肺腺癌で高発現であり、正常肺組織で低発現であったインテグリン $\alpha 11$ を標的遺伝子として発現の解析を行った。
2. 肺癌手術検体の腫瘍組織におけるインテグリン $\alpha 11$ の mRNA 発現量を **quantitative RT-PCR** によって定量した。インテグリン $\alpha 11$ の発現量と臨床病理学的特徴を検討したところ、インテグリン $\alpha 11$ の発現量と病期との関連を認めた。さらに、インテグリン $\alpha 11$ 高発現群と低発現群を比較したところ、高発現群では **recurrence-free survival** が有意に短いことが示された。
3. **The Cancer Genome Atlas database** から得られた **RNA sequencing** の結果を用いた *in silico* による解析においても、インテグリン $\alpha 11$ 高発現群は低発現群に比較して全生存期間が有意に短いことが示された。
4. 肺癌細胞株である **H23** および **H441** 細胞に、レンチウイルスベクターを用いてインテグリン $\alpha 11$ の強制発現を行ったところ細胞増殖能に差を認めなかったが、細胞遊走能と浸潤能が亢進することが示された。この結果から、非小細胞肺癌の **ITGA11** 高発現は細胞遊走と浸潤をしやすくさせることで、術後再発に関連していることが示唆された。

以上、本論文はヒト肺癌手術症例においてインテグリン $\alpha 11$ の高発現症例で術後再発が多いことを示し、肺癌細胞におけるインテグリン $\alpha 11$ の発現が遊走能・浸潤能を上昇させることを明らかにした。インテグリン $\alpha 11$ の肺癌における新たなバイオマーカーとしての有用性を示しており、肺癌診療の発展に重要な貢献をなすと考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。