

審査の結果の要旨

氏名 属増 晃一

本研究では、タイトジャンクションを構成する主要なタンパクであり正常な肺組織には発現していない CLDN-18.2 が一部の肺癌で異所性に発現していることに着目し、ヒト肺腺癌における CLDN-18.2 の異所性発現の臨床的、分子生物学的な意義を検討している。外科的切除検体を用いて肺腺癌における CLDN-18.2 の発現頻度を検証すると共に、CLDN-18.2 強制発現細胞株を作成して機能解析を試みている。さらに、癌ゲノムの大規模データベースを用いて CLDN-18.2 を異所性に発現している肺癌の遺伝子プロファイル CLDN-18.2 の発現がない肺腺癌のそれと比較検討することで、肺腺癌における CLDN-18.2 発現の意義を検討しており、下記の結果を得ている。

1. 東京大学医学部附属病院で得られた肺癌の手術検体から RNA を抽出し、qPCR 法によって CLDN-18.2 の mRNA を定量した結果、肺腺癌の 6%で CLDN-18.2 の異所性発現を認めた。患者の予後調査により、CLDN-18.2 の発現は患者の生命予後に影響を与えないことを明らかにした。
2. レンチウイルスベクターを用いて CLDN-18.2 強制発現細胞を作成し、*in vitro* の機能解析を行った結果、一部の細胞では CLDN-18.2 の発現によって足場非依存性の増殖能や遊走能において優位性を獲得することを明らかにした。ただし、CLDN-18.2 を強制発現させても形質の変化を認めない細胞株も存在した。
3. 癌ゲノムの大規模データベースを使用して CLDN-18.2 を発現している肺腺癌の遺伝子プロファイルを解析したところ、CLDN-18.2 を発現していない肺腺癌と比較して、細胞突起の形成・維持に関与する遺伝子群の発現が亢進していることを明らかにした。

以上、本論文は肺腺癌における CLDN-18.2 の発現頻度を明らかにし、一部の細胞において CLDN-18.2 の発現が足場非依存性の増殖能や遊走能において優位性を獲得することを示した。本研究は肺腺癌における CLDN-18.2 の異所性発現の臨床的・分子生物学的意義の解明において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。