

## 審査の結果の要旨

氏名 野口 智史

本研究は肺癌の発生、進展の分子病理学的機序を明らかにするため、肺癌手術検体及び細胞株・マウスを用いて、近年癌の形成において注目されている **Hippo pathway** の一因子である転写共役因子 **TAZ** の肺癌における意義を検討したものであり、以下の結果を得ている。

1. 肺癌手術検体の組織マイクロアレイを用いて免疫組織染色を行った結果、**TAZ** の高発現と不良な予後との相関が認められた。公共のデータベースから得た、肺癌組織の遺伝子マイクロアレイデータのメタ解析を行ったところ、同様の相関が確認された。
2. **A549**、**H441** 細胞（肺癌細胞株）で **siRNA** による **TAZ** ノックダウンを、**BEAS-2B** 細胞（気管支上皮細胞株）でレンチウイルスベクターによる **TAZ** 過剰発現を行ったところ、**TAZ** は細胞増殖を促進し、その機序として、細胞周期の進行を促進することが示された。さらに 24 時間血清飢餓によりアポトーシスを誘導する実験系において、**TAZ** ノックダウンはアポトーシスを誘導を促進することが示された。
3. ノードマウスに **TAZ** 過剰発現 **BEAS-2B** 細胞を皮下注射した結果、**TAZ** 過剰発現により腫瘍形成の頻度が増加することが示された。
4. マイクロアレイ解析をもとに遺伝子発現プロファイリングを行った結果、**TAZ** は **amphiregulin**、**epiregulin**、**neuregulin 1** といった **ErbB** リガンドの発現を制御することが示された。
5. 肺癌組織のマイクロアレイデータを用いた *in silico* 解析にて、**EGFR** シグナリング関連遺伝子が **TAZ** 高発現群で発現が上昇していることが示された。

以上、本論文は肺癌における **TAZ** の発現が予後予測因子になることを示し、**TAZ** は細胞周期、アポトーシスを制御することで細胞増殖及び生存を促進し、その分子学的機序として、**ErbB** リガンドの発現を制御することを明らかにした。**TAZ** の肺癌における新たなバイオマーカー、及び治療ターゲットとしての有用性を示し、肺癌診療の発展に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。