

# 論文審査の結果の要旨

氏名 リーム アブデルラヒム アブデルラフマ イブラヒム

本論文の特色は肺腺癌における上皮間葉系転換に、ヒストンメチル化酵素である PRMT5 が関与することを、肺癌細胞株と原発性肺腺癌症例を用いて明らかにしている点にある。本論文は 2 部で構成されており、第一部は、培養細胞を使った実験であり、肺腺癌において上皮間葉系転換を起こす機序として、エピジェネティックな制御異常があるのではないかとの仮説のもと、ヒストンメチル化酵素、脱メチル化酵素に着目し、40 株という多数の肺腺癌細胞株の遺伝子発現データを解析し、その結果 PRMT5 が上皮間葉系転換に関与する候補遺伝子として抽出された。さらに、クラスター解析を用いて、PRMT5 の発現が vimentin と相関し、気管支上皮マーカー (E-cadherin, TTF-1, CK7, MUC1) と逆相関することを示した。また、EGFR 変異を高頻度に有する Bronchial epithelial phenotype の肺腺癌細胞株と、EGFR 野生型を示す Mesenchymal-like phenotype の肺腺癌細胞株を用いた免疫細胞化学的解析によって、PRMT5 が、Mesenchymal-like phenotype では細胞質に局在し、核には局在しないのに対し、Bronchial epithelial phenotype では、主に核に局在し、細胞質にはほとんど局在しないことを見出した。これらの結果から、肺腺癌における上皮間葉系転換に、PRMT5 の局在の変化が関わっている可能性が示唆された。第二部では、原発性肺腺癌症例を用いた免疫組織化学的検討を行っており、原発性肺腺癌症例 130 例の組織マイクロアレイを用いて、PRMT5 の発現パターンと組織型、histological grade、EGFR 変異、気管支上皮マーカー (E-cadherin, TTF-1, CK7, MUC1) の発現、さらに、臨床病理学的因子との相関性について検討している。結果としては、核内における PRMT5 の高発現は Adenocarcinoma in situ のような、low-grade な組織型と有意に相関し、細胞質内における PRMT5 の高発現は、solid adenocarcinoma のような high-grade な組織型と有意に相関していた。また、細胞質内

で PRMT5 高発現している症例では、気管支上皮マーカー (E-cadherin, TTF-1, CK7, MUC1) の発現が有意に低下し、かつ、EGFR 野生型を示す傾向がみられ、細胞質内における PRMT5 の発現が肺腺癌の上皮間葉系転換に関与していることが示唆された。また、生命予後についても検討しており、細胞質内における PRMT5 の高発現症例は、細胞質内において PRMT5 の発現が低い症例に比べて、有意に予後不良であった。核内における PRMT5 の高発現症例は、low-grade な組織型に有意に高頻度であったにも関わらず、細胞質内における PRMT5 の低発現症例の中では、PRMT5 が核に陰性の症例よりも、PRMT5 が核で陽性を示している症例の方が、予後不良な傾向がみられた。正常肺胞組織では PRMT5 が核にも細胞質にもほとんど発現していないことから、肺癌の悪性化の比較的初期段階において、PRMT5 の核内発現が起り、上皮間葉系転換をきたすとともに、PRMT5 の局在が核から細胞質へと移行している可能性が示唆されている。

なお、本論文は、松原大祐博士、ウェール・オスマン氏、後藤明輝博士、森川鉄平博士、森田茂樹博士、石川俊平博士、油谷浩幸博士、中島淳博士、深山正久博士、仁木利郎博士、村上善則博士との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士 (生命科学) の学位を授与できると認める。

以上 1541 字