

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	吉田 和功
論文担当者	主査 大村谷 昌樹
	副査 篠原 尚
	副査 廣野 誠子
学位論文名	<p><i>LAMB3</i> and <i>TACSTD2</i>, both highly expressed in salivary gland mucoepidermoid carcinoma, represent potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets</p> <p>唾液腺粘表皮癌における <i>LAMB3</i>, <i>TACSTD2</i> のバイオマーカーおよび分子標的薬のターゲットとしての可能性</p>
<p style="text-align: center;">論文審査の結果の要旨</p> <p>粘表皮癌(Mucoepidermoid carcinoma: MEC)は最も頻度が高い唾液腺悪性腫瘍である。分子生物学的特性については不明な点が多いが、<i>CRTC1/3-MAML2</i> 融合遺伝子が 60-80%に認めることが知られている。しかしその下流シグナルや、バイオマーカーは不明なままである。</p> <p>本研究では <i>CRTC1-MAML2</i> 融合遺伝子(+)の MEC 細胞株と同一患者由来の線維芽細胞、さらに同融合遺伝子(+)と(-)の腫瘍組織を用いて、MEC の分子生物学的特性の解析および新規バイオマーカーの探索を行った。</p> <p>RNA-Seq を行い、上皮細胞、線維芽細胞、間質細胞のマーカー遺伝子およびムチン遺伝子群(<i>MUC</i>)の発現量を比較したところ、各試料の遺伝子発現は細胞特性および病理組織所見に一致していた。各高発現遺伝子の上位 500 遺伝子のうち MEC 特異的高発現遺伝子は 53 あり、この中から <i>LAMB3</i> と <i>TACSTD2</i> を解析した。<i>LAMB3</i> は細胞遊走、接着に働き、癌組織では浸潤、転移に関与する。また <i>TACSTD2</i> は EpCAM ファミリーで各 signaling pathway を制御し、各種癌では予後不良マーカーとされる。免疫染色で <i>LAMB3</i> と <i>TACSTD2</i> の発現を 13 例の MEC で確認し、悪性度および評価項目との関係を解析した。その結果、<i>LAMB3</i> の 1 例を除いた全ての症例で腫瘍細胞に特異的発現を認めたが、統計学的に有意差はなかった。一方で pEMT (epithelial-mesenchymal transition; EMT) のマーカーでもある <i>LAMB3</i> は間質と接する腫瘍細胞に特異的に高発現し、腫瘍細胞の浸潤、遊走に関与している可能性が示唆された。</p> <p><i>TACSTD2</i> は正常唾液腺の腺房、導管にも発現するが、腫瘍発生後も発現は保存、促進され増殖に関与すると推察された。欧米では抗 <i>TACSTD2</i> 抗体薬物複合体の <i>sacituzumab govitecan</i> がトリプルネガティブ乳癌に臨床応用されており、MEC に対しても将来的な臨床応用が期待できる。</p> <p>以上より、<i>LAMB3</i> と <i>TACSTD2</i> は MEC における新規バイオマーカーおよび分子標的薬のターゲットとなる可能性が示され、臨床的にきわめて重要な研究であることから、学位論文に値すると判断した。</p>	