

論文審査の結果の要旨

Klotho expression is correlated to molecules associated with epithelial-mesenchymal transition in lung squamous cell carcinoma

肺扁平上皮癌における Klotho 遺伝子による上皮間葉転換の制御

日本医科大学大学院医学研究科 外科系呼吸器外科学分野

大学院生 揖斐 孝之

Oncology Letters 2017 年掲載予定

Klotho 遺伝子は、トランスジェニックマウスの中で挿入突然変異により、老化と良く似た症状を呈したマウスが見つかったことから発見された遺伝子で抗老化遺伝子と知られている。この遺伝子の異常により、臓器の萎縮や血管の石灰化、骨粗鬆症、肺気腫、認知症等のヒトの老化と同じような症状が出現する。癌との関連も指摘されており、以前、我々は Klotho 発現が肺小細胞癌や肺大細胞神経内分泌癌に対して術後予後因子になることを報告した。しかし、Klotho 遺伝子と癌との関わりについて未だに明らかにされていないことが多い。肺癌の転移・浸潤の際にみとめる上皮間葉転換(Epithelial-mesenchymal transition; EMT)において、Klotho 遺伝子発現がどのように関わっているか明らかにすることを目的とした。肺扁平上皮癌のために根治的切除を施行した 30 例と中心型早期肺癌(上皮内癌)のために内視鏡治療を施行した 10 例の組織標本を用い、免疫染色により Klotho 発現の有無について検証した。Klotho 発現は中心型早期肺癌については 10 例全例で認められたが、浸潤癌である手術症例では 30 例中 4 例(13%)しか認められなかった。これらの 2 群における Klotho 発現と予後を含めた臨床病理学的因子については、特に有意な差異をみとめる因子はなかったが、上皮内癌から浸潤癌への進展において Klotho 発現の消失が関わっているのではないかと示唆された。次に GFP-Klotho 遺伝子を肺扁平上皮癌細胞株である SQ5 に一過性導入し、フローサイトメトリーを用いて GFP 陽性の細胞を選別したのち、EMT 関連蛋白の発現について検証した。GFP-Klotho 過剰発現した SQ5 細胞では、ベクターのみ導入した SQ5 細胞と比較して間葉系マーカーである N-cadherin の蛋白発現が完全に抑制されていた。他の間葉系マーカーである vimentin や Snail、上皮系マーカーである E-cadherin に対しては変化を認めなかった。

以上の結果より、Klotho 発現は、肺癌の浸潤能に関与し、間葉系マーカーである N-cadherin 発現を抑制することにより、EMT を制御することが示唆された。

第二次審査では、①Klotho 発現が N-cadherin を制御する機序、②EMT に関わる創薬の可能性、③今後の研究の方向性、などに関して質疑がなされ、それぞれの的確な回答が得られた。本研究により、Klotho 発現が肺癌の転移・浸潤能に関与していることが示され、その臨床的意義は非常に高いと考えられた。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。