

乙 第 号

木村 通孝 学位請求論文

# 審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	乙 第 号	氏 名	木村 通孝
論文審査担当者	委員長	教 授	木村 弘
	委 員	教 授	高沢 伸
	委 員	教 授	谷口 繁樹
	(指導教員)		

### 主論文

*REG Ia* gene expression is linked with the poor prognosis of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma patients via discrete mechanisms.

肺癌における *REG Ia* 遺伝子の発現は、腺癌、扁平上皮癌で異なったメカニズムにより、予後不良を示唆する。

Michitaka Kimura, Hiroshi Naito, Takashi Tojo, Asako Itaya-Hironaka,

Yoshiko Dohi, Mamiko Yoshimura, Kan-Ichi Nakagawara, Shin Takasawa,

Shigeki Taniguchi

Oncology Reports 第30巻 第6号 2625-2631頁

2013年9月発行

## 論文審査の要旨

本研究は、*REG* 遺伝子の発現が肺癌に及ぼす影響を、実験系および臨床データをもとに解析したものである。

*REG* 遺伝子は膵  $\beta$  細胞の再生・増殖に関与する遺伝子として発見、報告された。その後消化器癌における *REG* 遺伝子の発現、さらに予後との関連性が報告されたが、近年では様々な領域の悪性腫瘍で予後との関連性が報告されている。

今回申請者は、切除肺組織における *REG* ファミリー遺伝子 (*REG Ia*、*REG Ib*、*REG III*、*HIP/PAP* および *REG IV*) の発現を real-time RT-PCR にて分析し、予後との関連性を評価するとともに、予後予測因子となる可能性のある *REG Ia* および *REG Ib* 遺伝子の肺癌細胞における細胞生物学的影響を解析した。その結果、以下の知見を得た。

1. 切除非小細胞肺癌の肺組織における *REG* 遺伝子の発現を確認し、*REG* ファミリー遺伝子のなかでも *REG Ia* 遺伝子が正常肺組織より腫瘍細胞組織で優位に発現することを確認した。
2. *in vitro* で *REG Ia* および *REG Ib* 遺伝子を強制発現する肺癌細胞系を作成し、細胞数、細胞浸潤能、足場非依存性細胞増殖能について対照群と比較検討した。その結果、*REG Ia* 遺伝子強制発現群において、腺癌細胞株では細胞数増加および足場非依存性細胞増殖能に影響を及ぼし、扁平上皮癌細胞株では細胞浸潤能、足場非依存性細胞増殖能に影響を及ぼしていることが判明した。
3. 臨床データの解析により、対象症例全体での比較では *REG* ファミリー遺伝子の発現と予後との関連性に有意差は認めなかった。一方、pStage I であった早期肺癌症例においては *REG Ia* 陽性群で有意に予後不良であった。さらに、ホルマリン固定・パラフィン包埋切片を用いた検討でも同様の解析結果がえられ、手術摘出サンプルでの *REG Ia mRNA* の発現は早期肺癌における新しい予後予測因子となりうると考えられた。

以上の結果から、非小細胞肺癌における *REG Ia* 遺伝子の過剰発現は、早期肺癌の予後不良因子となることが示唆され、またその作用機序は、腺癌細胞と扁平上皮癌細胞で異なったメカニズムにより引き起こされていることが示唆された。

本研究において、*REG Ia* 遺伝子は非小細胞肺癌の生物学的悪性度の判定、予後因子となりうるとともに、*REG Ia* 遺伝子が新たな治療標的となりうる可能性が明らかになった。本研究からえられた知見は、肺癌診療における臨床成績向上に発展しうるものであり価値ある研究と評価した。

## 参 考 論 文

1. Effects of a simple intraoperative intrathoracic hyperthermotherapy for lung cancer with malignant pleural effusion or dissemination.  
Kimura M, Tojo T, Naito H, Nagata Y, Kawai N, Taniguchi S  
Interact Cardiovasc Thorac Surg. 10(4):568-71, 2010
2. Engineering bioartificial tracheal tissue using hybrid fibroblast-mesenchymal stem cell cultures in collagen hydrogels.  
Naito H, Tojo T, Kimura M, Dohi Y, Zimmermann WH, Eschenhagen T, Taniguchi S  
Interact Cardiovasc Thorac Surg. 12(2):156-61, 2011

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに肺癌治療の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 26 年 5 月 13 日

学位審査委員長

呼吸器・血液病態制御医学

教 授 木村 弘

学位審査委員

分子医化学

教 授 高沢 伸

学位審査委員（指導教員）

循環・呼吸機能制御医学

教 授 谷口 繁樹