

乙 第 号

大田 正秀 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	大田 正秀
論文審査担当者	委員長		教授	小西 登
	委員		教授	大林 千穂
	委員		教授	木村 弘
	(指導教員)			

主論文

ADAM23 is downregulated in side population and suppresses lung metastasis of lung carcinoma cells.

Side population において発現抑制されている ADAM23 は肺癌の転移を抑制している

Masahide Ota, Satsuki Mochizuki, Masayuki Shimoda, Hitoshi Abe,

Yuka Miyamae, Ken Ishii, Hiroshi Kimura and Yasunori Okada

Cancer Science

107 巻 4 号 433-443 頁

2016 年 4 月 発行

論文審査の要旨

ABC トランスポーターの高発現によって生ずる Hoechst 陰性の細胞集団は Side population (SP) と呼ばれ、癌幹細胞または癌始原細胞が含まれる可能性が報告されている。本研究は、癌幹細胞や癌始原細胞の維持に重要な細胞周囲微小環境に関わる ADAM/ADAMTS/MMP 分子の発現の差異を、ヒト肺腺癌細胞株の SP 細胞と SP 以外の細胞集団である Main population (MP) 細胞に分けて解析し、ADAM23 がヒト肺腺癌細胞株 4 種中 2 種で SP において発現が抑制されていることを見出した。ヒト肺腺癌細胞株 A549 では ADAM23 強制発現系および shRNA による発現抑制系においてコロニー形成能・接着能・遊走能・肺転移能と強い相関を示し、ADAM23 強制発現で低下したコロニー形成能・接着能は抗 ADAM23 抗体処理で回復し、低下した接着能は ADAM23 の disintegrin domain と同一アミノ酸配列のペプチド処理でも回復した。コロニー形成能・接着能・遊走能は抗インテグリン $\alpha v \beta 3$ 抗体処理で著明に低下したことから、ADAM23 は disintegrin domain を介してインテグリン $\alpha v \beta 3$ の作用を阻害することで接着能等を低下させると考えられた。また、ADAM23 発現抑制系では腫瘍形成能も亢進し、癌幹細胞に関連する遺伝子 (AKRC1/2, TM4SF1, NROB1) も高発現していた。

以上の結果から、ADAM23 は肺腺癌において転移抑制作用および腫瘍形成抑制作用を有することが示され、治療標的として有望な分子であり、治療への応用性が期待される研究であると評価される。

参 考 論 文

1. 非外傷性乳糜胸を合併した肺癌の2例

大田 正秀、山崎 安寿弥、伊藤 武文、小林 真也、藤原 清宏、
杉村 裕子、竹澤 祐一

奈良県総合医療センター医学雑誌 20:71-74, 2016

2. 膜性腎症を契機に診断した悪性胸膜中皮腫の1例

吉原 真吾、小林 真也、大田 正秀、神吉 智子、伊藤 武文、
藤原 清宏、杉村 裕子、竹澤 祐一

奈良県総合医療センター医学雑誌 20:122-125, 2016

3. 傍腫瘍性神経症候群を呈した小細胞肺癌の1例

松田 翔悟、小林 真也、大田 正秀、伊藤 武文、藤原 清宏、
杉村 裕子、竹澤 祐一

奈良県総合医療センター医学雑誌 19:48-51, 2015

4. 多量血栓により経皮的冠動脈インターベンションに難渋した亜急性心筋 梗塞の1例

大田 正秀、長崎 宗嗣、上嶋 運啓、中川 陽子、濱野 一將、
井上 文隆

奈良県立奈良病院医学雑誌 11:110-113, 2007

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに呼吸器腫瘍学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 28 年 9 月 13 日

学位審査委員長

病態機能病理学

教授 小西 登

学位審査委員

臨床病理診断学

教授 大林 千穂

学位審査委員（指導教員）

呼吸器・血液病態制御医学

教授 木村 弘