

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 深津明日樹

論 文 題 目

RASSF3 downregulation increases malignant phenotypes of non-small cell lung cancer

(RASSF3の発現低下により非小細胞肺癌の悪性度が増加する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員

高橋 隆



名古屋大学教授

委 員

横井香平



名古屋大学教授

委 員

安藤 雄一



名古屋大学教授

指 導 教 授

長谷川好規



論文審査の結果の要旨

今回、2004年3月から2006年6月に肺切除術を施行した非小細胞肺癌症例の腫瘍検体を用いて RASSF3 の RNA 発現量を解析し、その結果と予後をはじめとする臨床背景との相関関係について統計的解析を行った。その結果、91%の症例で正常組織と比較して腫瘍組織の RASSF3 発現量が低下していることが分かった。RASSF3 の発現量の低下はリンパ節転移、胸膜浸潤などと有意に相関し、RASSF3 の発現低下が腫瘍の悪性度を増加する可能性が示唆された。また、ヒト肺癌細胞株に対し siRNA で RASSF3 を抑制すると、有意に遊走能を向上することが示され、臨床検体を用いた解析結果と矛盾しない結果であった。これらの結果から、RASSF3 が非小細胞肺癌において腫瘍抑制遺伝子として働くことが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. RASSF3 のホモログである RASSF1A はプロモーター領域の CpG island の高メチル化によって発現が抑制されることが知られている。今回同様の高メチル化が存在するかパイロシークエンス法を用いて確認したが、臨床検体、肺癌細胞株のいずれでも高メチル化は確認されなかった。
2. RASSF3 は RASSF family の特徴である RA ドメインと、SARAH ドメインのみを持つ最も単純な構造を持ち、この構造が腫瘍抑制的に働くことが示されれば他の RASSF family の持つ機能の解析にも有意義であると考えられる。
3. 臨床予後に影響を持つはずのリンパ節転移や胸膜浸潤と相関を示しながら、臨床予後と相関が示されなかった点について検証するため EGFR 変異や組織型、性別、術後化学療法の有無などでサブ解析を行ったがいずれもこの矛盾を明確に説明することはできなかった。
4. Wound healing assay による水平方向への遊走能と transwell migration assay による垂直方向への遊走能の両方を実験し、いずれも亢進を示した。RASSF1A は抑制された場合に EMT と相関することが報告されており、RASSF3 にも同様の機序が存在する可能性も考えられた。

本研究は RASSF family の非小細胞肺癌における機能解析において重要な知見を提供し、術後の転移リスクなどを知る上で重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	深津 明日樹
試験担当者	主査	高橋 隆 横井 香平 安藤 雄一		
	指導教授	長谷川 好規		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 非小細胞肺癌においてRASSF3が発現低下している理由について
2. 10種類あるRASSF familyの中でRASSF3を調べる意義について
3. RASSF3の発現低下と生命予後を含む臨床背景への影響について
4. 非小細胞肺癌細胞におけるRASSF3の発現抑制と遊走能への関与について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、呼吸器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。