

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 野木 森 健 一

論 文 題 目

Increased expression levels of ppGalNAc-T13 in lung cancers:  
Significance in the prognostic diagnosis

(肺癌における ppGalNAc-T13 発現レベルの亢進：  
予後診断における意義)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

門 田 健 治 

名古屋大学教授

委員

高 橋 雅 英 


名古屋大学教授

委員

高 橋 隆 

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

本研究では、定量的real time RT-PCRを用いることにより、*ppGalNAc-T13* mRNAの高発現が肺癌患者の予後不良マーカーとなることが示唆された。また、*ppGalNAc-T13* mRNAのあるエクソンバリエントの発現は不良な予後と関連するも、別のバリエントでは良好な予後との関連が認められ、興味深い結果となった。さらに、免疫染色における*ppGalNAc-T13*およびtrimeric Tn抗原の発現は無再発生存期間の短縮と強く関連していた。これらの結果は、*ppGalNAc-T13*やそのバリエントが有用な予後予測因子であることを示すと同時に、腫瘍マーカーや癌治療の新たな標的となりうることを示唆した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. *In vitro*において、*ppGalNAc-T13*は膜タンパク質にtrimeric Tn抗原を形成し、インテグリンなどの分子との相互作用を通じて下流のシグナルをリン酸化し、それにより浸潤能や転移能が亢進することが明らかになっている。実際に*ppGalNAc-T13*高発現の細胞株は増殖能、浸潤能が亢進していることがMTTアッセイならびに細胞浸潤アッセイで示され、マウスモデルでは転移能が亢進することも認められている。
2. *ppGalNAc-T13* mRNAのエクソンバリエントはいくつか報告されている。非腫瘍組織で*ppGalNAc-T13* mRNAを発現しているアストロサイトの細胞株と肺癌細胞株、それぞれのmRNA発現レベルを比較し、肺癌細胞株で特異的に発現しているバリエントを選択して予後との関連を評価した。
3. *ppGalNAc-T13* mRNAのエクソンバリエントによって予後との関連が異なっていた。配列が大きく異なっているエクソンは糖鎖を認識するレクチン様領域である。他の*ppGalNAc*トランスフェラーゼファミリーにおいてはこのレクチン様領域の差異が酵素活性に大きく影響するとの報告があり、*ppGalNAc-T13*においても酵素活性や機能に関与し、結果として予後に影響を与えた可能性が考えられる。
4. 血清での*ppGalNAc-T13* mRNAの定量は極めて困難であった。*ppGalNAc-T13*やtrimeric Tn抗原のキャリア蛋白が同定されればELISAを用いることで腫瘍マーカーとしての役割が期待できる。

本研究は*ppGalNAc-T13*の予後診断における意義について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	野木 森 健 一
試験担当者	主査	門松 健	高橋 雅 英	高橋 隆
	指導教授	長谷川 好規		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. In vitroでのppGalNAc-T13の機能、悪性度への影響について</li><li>2. 解析の対象としたエクソンバリエントを選択した根拠について</li><li>3. エクソンバリエント毎の予後の違いについて</li><li>4. 腫瘍マーカーとしての展望について</li></ol> <p>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。</p>				