

別紙 1-1

## 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 滝 哲郎

論 文 題 目

CD109 regulates *in vivo* tumor invasion in lung adenocarcinoma through TGF- $\beta$  signaling

(CD109 は TGF  $\beta$  シグナル制御により肺腺癌の浸潤を促進する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

西川 博 嘉 

名古屋大学教授

委員

門 松 健 治 

名古屋大学教授

委員

豊 岡 伸 哉 

名古屋大学教授

指導教授

榎 本 篤 

## 論文審査の結果の要旨

別紙1-2

今回、ヒト肺腺癌組織においてCD109は間質反応を伴う浸潤部に発現があり、独立した予後不良因子であることを見出した。また、遺伝子改変肺腺癌マウスモデルにてCD109ノックアウトにより、野生型マウスと比較して間質浸潤と間質反応の乏しい予後良好な腺癌を発症することを確認した。次いで、肺癌細胞株にてCD109が増殖・移動・浸潤能を促進していることを明らかにした。最後に、網羅的なCD109結合分子検索にて間質タンパク質LTBP1を見出し、肺腺癌間質においてCD109がLTBP1のTGF- $\beta$ の潜在型から活性型への転換能を促進することを示した。以上から、CD109が肺腺癌の間質浸潤を促進する分子であることが明らかとなり、その機序としてTGF- $\beta$ 活性化制御機構を見出した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ヒトではEGFR変異を有する症例、有さない症例それぞれで、CD109高発現群は有意に予後不良であった。肺癌マウスモデルの結果と併せ、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬による介入に関わらずCD109発現が予後不良に関連することが示唆された。
2. ヒト肺腺癌ではCD109高発現群では低発現群と比較して癌細胞のPDL1発現が有意に高かったものの、リンパ球浸潤については有意な差はみられなかった。しかしながら、マウス肺腫瘍のDNAマイクロアレイデータのGO解析では、CD109ノックアウトマウスでは野生型に対して炎症反応に関わる遺伝子群が高発現していることが判明した。そのため、CD109が腫瘍免疫を抑制している可能性が示唆される。また、TGF- $\beta$ は腫瘍免疫に対し抑制的に機能することが知られており、CD109のTGF- $\beta$ 制御機構がこれに寄与している可能性もある。
3. 肺癌細胞株A549のCD109ノックアウト株及びCD109ノックアウトマウスの肺腫瘍では細胞周期制御因子のp21の発現低下を認め、CD109の増殖能亢進の機序の一つと考えられた。また、肺癌細胞株にてCD109発現によるE-Cadherin, Vimentin, N-Cadherinの発現の変化はみられず、CD109の上皮間葉転換への関与は否定的であった。
4. MMPはTGF- $\beta$ の活性化を促進する分子として知られているが、肺癌細胞株においてCD109のノックアウト及び強制発現によるMMP2及びMMP9の発現の変化を認めなかった。

以上の理由による、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	滝 哲郎
試験担当者	主査	西川 博志	副査 <sub>1</sub>	阿部 健治
	副査 <sub>2</sub>	豊岡 伸成	指導教授	榎本 篤
(試験の結果の要旨)				
<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. ヒト肺腺癌におけるCD109発現とEGFR変異及び予後の関連について</li> <li>2. 肺腺癌におけるCD109発現と腫瘍免疫微小環境の関連について</li> <li>3. CD109による癌細胞の増殖・浸潤能亢進に関わる分子機構について</li> <li>4. CD109発現と他のTGF-<math>\beta</math>活性化に関わる分子の関連について</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、腫瘍病理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>				