

# Stress-triggered YAP1/SOX2 activation transcriptionally reprograms head and neck squamous cell carcinoma for the acquisition of stemness

大森, 裕文

<https://hdl.handle.net/2324/2556294>

---

出版情報：九州大学, 2019, 博士（医学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

(別紙様式2)

氏名	大森 裕文			
論文名	Stress-triggered YAP1/SOX2 activation transcriptionally reprograms head and neck squamous cell carcinoma for the acquisition of stemness			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	伊藤 隆司
	副査	九州大学	教授	馬場 英司
	副査	九州大学	教授	新井 文用

### 論文審査の結果の要旨

頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）におけるがん幹細胞（CSC）の臨床的重要性はよく認識されているが、信頼性の高いCSC検出法は確立されていない。申請者らは、転写共役因子YAP1とSCCのマスター転写因子SOX2による協調的転写リプログラミングを介した幹細胞性誘導の仮説を立てて、その検証を試みた。

浸潤先端部におけるYAP1、SOX2、CSCで高発現を示すCD44v9の免疫組織化学的解析の結果、3重染色陽性群の予後が対照群に比して有意に不良であることが分かった。続いて、HNSCC培養細胞株を用いてYAP1とSOX2のノックダウン(KD)時およびスフィア形成誘導時のマイクロアレイ解析を行ない、7遺伝子からなるCSC誘導遺伝子モジュールを選定した。がんゲノムアトラス(TCGA)中のHNSCC症例を解析したところ、同モジュール高発現群は、血管新生や上皮間葉転換に関する遺伝子の高発現を示し、予後が有意に不良であった。同モジュール中でCSCとの関連の報告がないKLF7をKDしたところ、スフィア形成能とCD44v9発現レベルの低下を認めた。また、スフィア形成ストレスに応じてYAP1は核に移行し、KLF7遺伝子の発現制御領域にはSOX2結合モチーフが存在していた。以上より、ストレスに応答して核に移行したYAP1がSOX2とともにKLF7等の標的遺伝子を活性化するメカニズムおよび標的分子としてのYAP1の重要性が示唆された。

以上の結果は、HNSCCの予後予測において有望な手法を提案し、HNSCCのCSCに関する知見を加えた意義あるものと考えられる。

本論文についての試験においては、まず研究目的・方法・実験結果などについて申請者に説明を求めた。続いて、各調査委員が様々な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々の質問を行なったが、いずれについても概ね満足すべき回答を得た。よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。