

Transducin Beta-Like 2 is a Potential Driver Gene that Adapts to Endoplasmic Reticulum Stress to Promote Tumor Growth of Lung Adenocarcinoma

小齊, 啓祐

<https://hdl.handle.net/2324/7182385>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (医学) , 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



(別紙様式 2)

氏 名	小齊 啓祐
論 文 名	Transducin Beta-Like 2 is a Potential Driver Gene that Adapts to Endoplasmic Reticulum Stress to Promote Tumor Growth of Lung Adenocarcinoma
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 相島 慎一 副 査 九州大学 教授 岡本 勇 副 査 九州大学 教授 加藤 聖子

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【背景】小胞体ストレスは癌の増殖と密接な関係がある。小胞体ストレスへの適応経路を阻害することは、癌の治療戦略となりうる。申請者らは肺腺癌において染色体増幅した7q染色体上に小胞体ストレス関連遺伝子であるTransducin beta-like 2 (TBL2)をドライバー遺伝子候補として同定した。

【方法】The Cancer Genome Atlas (TCGA)の肺腺癌および肺扁平上皮癌のデータセットを用いて、TBL2 mRNA発現と予後および臨床病理学的因子との関連を解析した。免疫組織化学染色で、主要組織におけるTBL2の局在を観察した。TCGAデータセットを用いて、Gene set enrichment analysis (GSEA)を行った。TBL2ノックダウン肺癌細胞（肺腺癌、肺扁平上皮癌）、TBL2過剰発現肺腺癌細胞を用いてin vitroで細胞増殖アッセイを行った。小胞体ストレスマーカーであるATF4とアポトーシスマーカーであるCleaved caspase 3のタンパク発現をウエスタンブロット法による分析、評価した。

【結果】

TCGAの肺腺癌および肺扁平上皮癌データセットでTBL2 mRNAは腫瘍組織で過剰発現していた。肺腺癌では、TBL2 mRNA高発現群は予後不良であったが、肺扁平上皮癌では高発現群と低発現群で予後に有意差を認めなかった。多変量解析によりTBL2 mRNA高発現は肺腺癌の独立した予後不良因子であった。TBL2の免疫組織化学染色にて正常細胞に比して、腫瘍細胞で有意に高発現していた。GSEAでは肺腺癌においてTBL2 mRNA発現は小胞体ストレス応答の関連遺伝子と正の相関を認めた。小胞体ストレス下でTBL2ノックダウンにより肺腺癌細胞増殖が抑制された。TBL2は小胞体ストレス下における肺腺癌細胞のアポトーシスを抑制し、TBL2ノックダウンは小胞体ストレス下でのATF4発現を低下させた。

【結論】

肺腺癌においてTBL2は染色体増幅により腫瘍細胞で高発現している。TBL2は小胞体ストレス下でATF4発現を上昇させることによって細胞増殖を促進する新規ドライバー遺伝子であり、肺腺癌の予後不良バイオマーカーの可能性がある。

以上の成績は肺癌研究の発展に重要な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はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的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質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者多数（12名）であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士（医学）の学位に値すると認める。