

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2373 号

Transcription start site-level expression of thyroid transcription factor 1 isoforms in lung adenocarcinoma and its clinicopathological significance

肺腺癌における TTF-1 のプロモーターレベルの発現とその臨床病理学的意義

佐野 圭 (さの けい)

博士 (医学)

論文内容の要旨

NKX2-1 としても知られる甲状腺転写因子 1 (TTF-1) は、肺腺癌にて広く使用されている診断マーカーである。NKX2-1 / TTF-1 の異なるアイソフォームをコードする複数の転写変異体と一致する複数の転写開始部位 (TSS) があることが知られているが、肺腺癌における NKX2-1 / TTF-1 の各転写物アイソフォームの臨床病理学的重要性は不明である。CAGE 法を使用して、71 例の肺腺癌患者における NKX2-1 / TTF-1 のプロモーターレベルの発現を評価した。さらに、外科的に切除された 664 例の肺腺癌患者のホルマリン固定パラフィン包埋組織を使用して RNAscope により NKX2-1 / TTF-1 エクソン 1 の mRNA 発現の定量化、および *in vitro* で肺癌細胞を用いて CAGE 結果の検証を行った。肺腺癌には、プロモーター 1~13、および 15 を含む 14 個の TSS が含まれていた。正常な肺組織では NKX2-1_003 はほとんど発現されないことが知られているが、肺腺癌では 5 つのアイソフォーム (NKX2-1_001 から 005) の発現が全て確認された。それらの中で、同定されたプロモーターのうち 6 つが NKX2-1_004 と NKX2-1_005 を調節しており、どちらもエクソン 1 を含んでいることがわかった。プロモーター 11 の発現が低い肺腺癌は、探索セットの予後不良と有意に関連していた ($p = 0.00810$)。さらに、検証セットのうち 62 例 (9.3%) は、NKX2-1 / TTF-1 エクソン 1 の mRNA 発現を持っていなかった。臨床病理学的には、そのような腫瘍は、高齢 ($p = 0.0006$)、TTF-1 免疫反応性なし ($p = 0.0009$)、EGFR 野生型 ($p = 0.0009$)、および予後不良 (Log-rank test, $p = 0.0306$; Breslow-Wilcoxon test, $p = 0.0032$) と有意に関連していた。トランスクリプトームと臨床病理学的結果により、肺腺癌が NKX2-1 のほぼすべてのプロモーターを使用していることがわかった。また、エクソン 1 を含まない NKX2-1 / TTF-1 転写アイソフォームを発現する肺腺癌が明確なサブセットとして存在し、それらは予後不良であることが明らかになった。