

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)

論文審査結果の要旨

本論文は、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 としても知られる甲状腺転写因子 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に着目したものである。肺腺癌 71 例に対して CAGE 法を使用して、NKX2-1 / TTF-1 のプロモーターレベルの発現を評価。肺腺癌 664 例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 結果の検証を行っている。15 個のうち 14 個のプロモーターと正常な肺組織ではほとんど発現されない NKX2-1_003 を含む 5 つのアイソフォーム (NKX2-1_001 から 005) が肺腺癌で発現されていることを明らかにした。5 つのアイソフォームのうち NKX2-1_004 と NKX2-1_005 のみエクソン 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、探索セットでは予後不良と有意に関連していた。さらに、検証セットのうち NKX2-1 / TTF-1 エクソン 1 の mRNA 発現を持っていなかった 62 例 (9.3%) では、高齢、TTF-1 免疫反応性なし、EGFR 野生型、および予後不良と有意に関連していた。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。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を初めて明らかにした臨床的に意義ある論文である。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。