

報告番号	甲 (乙) 第	号	氏 名	濱 本 純 子
論文審査担当者	主 査	内科学 別 役 智 子		
	外科学	浅 村 尚 生	先端医科学	佐 谷 秀 行
	先端医科学	河 上 裕		
学力確認担当者：岡野 栄之			審査委員長：浅村 尚生	
			試問日：平成 2 7 年	4 月 1 日

(論 文 審 査 の 要 旨)

論文題名：Methylation-induced downregulation of *TFPI-2* causes *TMPRSS4* overexpression and contributes to oncogenesis in a subset of non-small-cell lung carcinoma
(メチル化による*TFPI-2*の抑制は*TMPRSS4*の高発現を介して一部の非小細胞肺癌の腫瘍形成を誘導する)

肺癌の新しい創薬の標的となりうる遺伝子を同定することを目的として、日本人非小細胞肺癌90症例の臨床検体を用いてcDNAマイクロアレイを行い、その結果から薬剤の標的となりうるドメイン (druggable domain) を有する*TMPRSS4* (transmembrane protease, serine 4) に注目した。*TMPRSS4*と結合し得るタンパク質として*TFPI-2* (tissue factor pathway inhibitor 2) が報告されていたことから、これら2遺伝子について検討することにした。*TMPRSS4*は94.5%もの症例で高発現しているのに対し、*TFPI-2*は臨床検体の82.4%で低発現を示した。調べた5種類の非小細胞肺癌細胞株のうち3種類で*TMPRSS4*の転写活性は*TFPI-2*により部分的に抑制された。一方*TMPRSS4*低発現群より*TMPRSS4*高発現群で*TFPI-2*の発現制御領域のDNAメチル化が高い傾向があった。*TMPRSS4*ノックダウンにより各肺癌細胞株の増殖は抑制され、過剰発現により細胞増殖は増大した。メチル化阻害剤により*TFPI-2*のメチル化が抑制され、同時に*TFPI-2* mRNAの発現が上昇した。このとき*TMPRSS4* mRNAの発現は抑制され、細胞増殖が抑制された。これらの結果から一部の非小細胞肺癌細胞においては、*TFPI-2*がメチル化により抑制されることで*TMPRSS4*の発現が亢進し、細胞増殖を正に制御していることを明らかにした。

審査では、*TFPI-2*はあたかも転写因子のようにふるまっているように見えるがそのことについてどのように考えているか質問された。*TFPI-2*は直接ではなく間接的に*TMPRSS4*を制御している可能性を考えており、具体的には*TMPRSS4*の転写因子やmicroRNAがその候補と考えられると回答された。これまで*TMPRSS4*の転写因子や制御microRNAは報告されておらず、それに関する実験は行っていないことも言及された。また、90検体のRNAからmicroRNA発現レベルを網羅的に解析した副論文のデータを用いて*TMPRSS4*を制御する可能性のあるmiR-345について特に調べたが、*TMPRSS4*の発現レベルとの相関は見られなかったことも回答された。*TMPRSS4*の基質、阻害剤は知られているのかどうか質問された。基質は報告されていないと回答された。*TMPRSS4*と結合する薬剤が臨床試験に入っているが、Hsp27阻害剤としての活性のほうが強く、*TMPRSS4*への阻害効果は未知数であると回答された。*TMPRSS4*がどのような機序で細胞増殖を制御するのか質問された。*TMPRSS4*の基質が明らかになっていないため詳細には不明であると回答された。*TMPRSS4*のファミリーであるST14という分子がpro-HGFを基質としてMet経路を活性化することが知られていることから、*TMPRSS4*の発現とMetのリン酸化についても検討を行ったが明確な結果が出なかったことが回答された。肺癌では組織型が重要だが、*TMPRSS4*及び*TFPI-2*に関して組織型による発現の違いがあったのかどうか質問された。*TMPRSS4*は扁平上皮癌で高発現である傾向があり、扁平上皮癌で発現の程度が予後の悪さと相関がある傾向が示された。*TFPI-2*は扁平上皮癌で有意に発現が低下しており、メチル化が亢進していることも示された。

以上、本研究では検討すべき課題を残すものの、*TMPRSS4*が非小細胞肺癌の新たな良い分子標的となりうる可能性を示したこと、また一部の非小細胞肺癌細胞ではメチル化により*TFPI-2*の発現が抑制され、それにより*TMPRSS4*の発現が上昇し、癌化を誘導しているメカニズムを明らかにした点で有意義な研究であると評価された。