

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	豊 田 尚 潔
論文審査担当者 主 査 外科学 北 川 雄 光 病理学 関 根 茂 樹 外科学 藤 野 明 浩 内科学 金 井 隆 典 学力確認担当者：金井 隆典 審査委員長：関根 茂樹 試問日：2024年10月 2日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Profilin 2 isoform expression is associated with lung metastasis of colorectal cancer according to a comprehensive gene expression study using a mouse model (マウスモデルを用いた包括的な遺伝子発現研究により、プロフィリン2アイソフォームの発現が大腸癌の肺転移と関連していることが明らかになった。)				
本研究はCMT93をもとに作成されたマウス肺転移巣から樹立した好肺転移細胞株(CMT93-PM)を用いて、肺転移形成に関与する分子の同定を試みた研究である。本研究からProfilin2がCMT93と比較してCMT93-PMにおいて過剰発現しており、さらにそのsplicing variantであるProfilin2A, Profilin2Bに関しても同様にCMT93-PMにおいて過剰発現していることを報告した。				
審査ではknock-downや過剰発現を用いることで、よりProfilin2と肺転移の因果関係に迫れたのではないかと問われ、それらが本研究において足りない部分であり、今後の追加研究が必要であると回答された。CMT93-PMの樹立について幾つの転移巣から細胞を回収したのかと質問があり、代表的な4～5個の肺転移巣から回収したと回答された。CMT93-PM1-4は近い背景を持つ細胞集団であるかと問われ、同一のCMT93から樹立されていることから、近い細胞集団と推測されると回答した。継代による細胞変化と、与える影響について質問があり、時期を変えて複数回のRT-PCRを行い、結果にばらつきは見られるものの概ね傾向は一致していることから、影響は無視できないが、実験結果を変えるほどのものではないと回答した。マイクロアレイについてCMT93-PMを複数用いることでより正確に転移形成に関与する因子に迫れたのではないかと質問があり、検体数を増やすことは群間の比較も可能となることから極めて有意義であり、本来そうすべきであったが、資金の問題から断念した旨を説明された。肺転移と肝転移の転移形式の違いについて質問があり、肝転移においては門脈循環が関与すること、肺では気道を介して外界と接するため特有の免疫細胞が発達している点 が特殊で異なる点であると回答された。CMT93-PM1の尾静注後の肝転移形成について質問があり、肝転移の病理学的確認は行われていないものの、sacrificeの際に肉眼的には肝転移は観察されなかったと回答された。単独施行部分について質問があり、マイクロアレイ解析以降が単独施行部分であると回答された。Gene Ontology分析における統計学的有意差の有無について質問があり、統計学的有意差については確認しておらず、各クラスターにおけるエンリッチメントスコアが上位のものを呈示した旨を説明した。RT-PCRのプライマー設計の部位について質問があり、Exon3A, 3Bを共に含む位置に3'側のプライマーを設定した旨を回答した。				
以上、今後検討すべき課題は多いものの、好肺転移細胞株を用いて肺転移形成に関連する候補分子の同定を図るとともに、Profilin2とそのsplicing variantが肺転移細胞株において過剰発現していることを示した点で有意義な研究であると評価された。				