

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 矢壁 和之

〔題名〕

Functional significance of transgelin-2 in uterine cervical squamous cell carcinoma
(子宮頸部扁平上皮癌におけるTransgelin-2の機能解析)

〔要旨〕

目的：我々は、子宮頸部扁平上皮癌(子宮頸癌)における発現蛋白をプロテオーム解析した結果、正常子宮頸部扁平上皮と比較して子宮頸癌で発現が増加している蛋白の 1 つとしてTransgelin-2(TAGLN2)を同定した。TAGLN2は他の癌種においても過剰発現することが報告されているが、子宮頸癌での発現態度や機能は分かっていない。今回、我々は子宮頸癌におけるTAGLN2の発現が子宮頸癌に及ぼす影響、及び、子宮頸癌のTAGLN2の発現と予後の関係を検討した。

方法：ヒト子宮頸癌細胞株(SKG IIIa)にTAGLN2 のアンチセンス(AS)cDNAをトランスフェクションすることでTAGLN2の発現を抑制し、子宮頸癌におけるTAGLN2の機能解析を行った。In vitro実験において、scratch assayにより細胞遊走能、Zymographyによりマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)の分泌能を検討した。In vivo実験において、ヌードマウスに癌細胞を皮下移植することで、腫瘍形成能を検討した。また、子宮頸癌患者の摘出標本におけるTAGLN2の発現を免疫組織染色により評価し、予後との関連性を検討した。

結果：In vitro実験において、TAGLN2の発現抑制により、細胞遊走能は有意に抑制され、MMPの分泌は低下した。In vivo実験において、TAGLN2の発現抑制により腫瘍形成能は有意に抑制された。また、癌組織におけるTAGLN2の発現が増加している子宮頸癌患者は、全生存期間の低下傾向を認めた。

結論：子宮頸部扁平上皮癌において、TAGLN2は腫瘍の進展に促進的な役割を持つことが明らかとなった。TAGLN2の発現抑制は子宮頸癌の新たな治療戦略となる可能性が示された。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1432 号	氏 名	矢壁 和之
論文審査担当者	主査教授	伊藤 浩史	
	副査教授	松山 義泰	
	副査教授	杉野 浩広	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Functional significance of transgelin-2 in uterine cervical squamous cell carcinoma (子宮頸部扁平上皮癌における Transgelin-2 の機能解析)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Functional significance of transgelin-2 in uterine cervical squamous cell carcinoma (子宮頸部扁平上皮癌における Transgelin-2 の機能解析)			
掲載雑誌名 The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research			
第 卷 第 号 P. ~ (2016 年 月 掲載・ <u>掲載予定</u>)			
(論文審査の要旨)			
<p>申請者らは、子宮頸部扁平上皮癌(子宮頸癌)及び正常子宮頸部扁平上皮において発現する蛋白をプロテオーム解析によって比較検討した結果、子宮頸癌で発現が増加している蛋白の1つとしてTransgelin-2 (TAGLN2)を同定した。TAGLN2は他臓器の癌においても過剰発現することが報告されているが、子宮頸癌での発現態度や機能についての報告はない。本研究では、子宮頸癌細胞におけるTAGLN2の発現が子宮頸癌細胞の悪性形質や腫瘍の進展に及ぼす影響を調べ、さらに子宮頸癌臨床症例での腫瘍組織のTAGLN2の発現と予後の関係を検討している。</p> <p>方法：ヒト子宮頸癌細胞株 (SKG IIIa) にTAGLN2 のアンチセンス cDNA をトランスフェクションすることによってTAGLN2 の発現抑制株を樹立し、In vitro 実験で、scratch assay により細胞遊走能、Zymography によりマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の分泌能を検討した。また In vivo 実験で、ヌードマウスにヒト子宮頸癌細胞 (SKG IIIa) 野生株細胞、及びTAGLN2 の発現抑制株細胞を皮下移植することで、腫瘍形成能を検討した。さらに、子宮頸癌摘出標本におけるTAGLN2 の発現を免疫組織染色により評価し、予後との関連性を検討した。</p> <p>結果：In vitro 実験で、TAGLN2 の発現抑制により、細胞遊走能は有意に抑制され、MMP の分泌は低下した。In vivo 実験で、TAGLN2 の発現抑制により腫瘍形成能は有意に抑制された。臨床材料を用いた臨床病理学的解析では、癌組織におけるTAGLN2 の発現が増加している子宮頸癌患者は、全生存期間の低下傾向を認めた。</p> <p>結論：子宮頸部扁平上皮癌において、TAGLN2 は増殖能や浸潤能、遊走能といった腫瘍の進展に促進的な役割を持つことが明らかとなった。TAGLN2 の発現抑制は子宮頸癌の新たな治療戦略となる可能性が示された。</p> <p>以上のように本研究成果は、子宮頸癌における transgelin-2 の機能を明らかにしたものであり、また子宮頸癌に対する新たな分子標的治療の開発に繋がるものでもあり、学位論文として十分に価値あるものと認められた。</p>			