



Family with sequence similarity 83, member B is a predictor of poor prognosis and a potential therapeutic target for lung adenocarcinoma expressing wild-type epidermal growth factor receptor

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2019-01-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 山浦, 匠 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000224

論文内容要旨

しめい 氏名	やまうら たくみ 山浦 匠
学位論文題名	Family with sequence similarity 83, member B is a predictor of poor prognosis and a potential therapeutic target for lung adenocarcinoma expressing wild-type epidermal growth factor receptor (肺腺癌におけるFAM83B発現解析と臨床的意義)
【はじめに】肺癌は本邦並びに世界的にも癌関連死亡の第1位である。近年、特に肺腺癌においては約半数に発現する上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異やその他約10%の症例に発現する希少な遺伝子変異群をはじめとした単一で増殖シグナルを増強する発癌遺伝子変異(ドライバー遺伝子変異)の発見とその結果生じる異常シグナルを阻害する分子標的薬が次々と報告され予後が改善された一方で、ドライバー遺伝子を持たない約40%の症例はいまだ予後不良であり新たな治療標的が望まれている。FAM83Bは当教室で網羅的遺伝子発現解析により同定された肺扁平上皮癌の診断マーカーであるが、乳癌においてEGFR下流のシグナルを増強する報告が散見されている。EGFR増殖シグナル経路は肺腺癌の増殖において主要な経路であり、FAM83Bが肺腺癌においても腫瘍増殖と関連している可能性があると考えられた。切除検体におけるFAM83B発現と臨床病理学的因子の比較と機能解析を通じ、臨床的意義について検討した。 【対象と方法】福島県立医科大学呼吸器外科において2008年1月から2015年6月の期間に肺切除を受け原発性肺腺癌と診断された症例のうち、手術検体でcDNAマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析が施行された216例を対象とした。FAM83B mRNA発現と臨床病理学的因子との比較検討ならびにヒト癌由来細胞株に対しRNAiを用いた機能解析を行った。 【結果】肺腺癌におけるFAM83BのmRNA発現は、EGFR遺伝子変異陰性症例において陽性症例、正常肺組織と比較し有意に高値 ($p < 0.001$) であった。また生存解析においてはFAM83B高発現群の無再発生存期間(DFS)、全生存期間(OS)とも有意差をもって予後不良 ($p = 0.011, 0.001$) であり、EGFR遺伝子変異陰性症例においても同様に予後不良であった ($p = 0.017, 0.008$) が、EGFR遺伝子変異陽性症例ではFAM83B発現と予後との相関は認められなかった。多変量解析を行った結果、DFS、OSにおいてFAM83B発現は独立した予後不良因子として同定された ($p = 0.022, 0.003$)。またヒト肺腺癌由来細胞株HLC-1 (EGFR遺伝子変異陰性)、H1975 (EGFR遺伝子変異陽性) についてsiRNAを用いたノックダウンを行い、negative control群と比較して有意な増殖阻害が認められた。 【結語】FAM83BはEGFR遺伝子変異陰性肺腺癌において高発現し、その腫瘍増殖に関与している可能性がある。FAM83Bが分子標的薬治療の対象となりにくいEGFR遺伝子変異陰性肺腺癌の新たな治療標的である可能性が示唆された。	

学位論文審査結果報告書

平成 30 年 1 月 23 日

大学院医学研究科長 様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

やまうら たくみ

氏 名 山浦 匠

所 属 医学部 呼吸器外科学講座

学位論文題名

Family with sequence similarity 83, member B is a predictor of poor prognosis and a potential therapeutic target for lung adenocarcinoma expressing wild - type epidermal growth factor receptor

Family of sequence similarity 83, member B (FAM83B)は EGFR 増殖シグナル経路に関連する因子である。本研究では原発性肺腺癌における、FAM83B の重要性について検討した。

FAM83B は EGFR 遺伝子野生型 (WT) 肺腺癌において、EGFR 遺伝子変異肺腺癌や隣接正常肺組織と比較して、有意に高発現であることが確認された。予後との比較では FAM83B 高発現群で無再発生存期間(DFS)、全生存期間(OS)とも有意に予後不良であり、特に EGFR-WT 肺腺癌で顕著であった。次に肺腺癌由来細胞株における FAM83B ノックダウンの実験を行い HLC-1(FAM83B 高発現)、H1975(FAM83B 低発現)ともノックダウンにより増殖抑制が確認された。FAM83B は EGFR-WT 肺腺癌における新たな治療標的である可能性が見出されたが、FAM83B 低発現細胞株の増殖にも関与しており、また正常細胞でも発現が報告されているため低レベルの発現がどのように細胞機能に影響しているかについては、さらなる検討を要する。

平成 30 年 1 月 17 日に開催された学位論文審査会で、このような研究成果が報告された。審査会では、FAM83B が予後因子であるか治療予測因子であるか、内因性発現の低い H1975 細胞でも siRNA による抑制効果が顕著にでている点はなぜか、リン酸化シグナルへの影響の有無は、細胞増殖亢進なのか細胞死抑制なのか、実験として不足しているものはないかなどの検討課題が挙げられたが、こうした議論点を考慮しても本研究の新規性、重要性は十分にあることから、本論文は本学医学博士授与に値するものと判断した。

論文審査委員	主査	佐治 重衡
	副査	千葉 英樹
	副査	斎藤 純平