



Title	ACTN4 is associated with the malignant potential of thymic epithelial tumors through the β -catenin/Slug pathway
Author(s)	永田, 秀樹
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101815
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	永田 秀樹
論文題名 Title	ACTN4 is associated with the malignant potential of thymic epithelial tumors through the β -catenin/Slug pathway (ACTN4は β -catenin/Slug経路を介して胸腺上皮系腫瘍の悪性化に関与する)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目 的(Objective)〕</p> <p>胸腺上皮系腫瘍(TETs)の特性は不明な点が多く、悪性化のメカニズムが殆ど解明されていない。今回TETsにおける悪性化の機序の解明を目的とし、他癌において悪性化の報告があるACTN4に着目した。ACTN4がTETsの悪性化に関与するという仮説の下、実験を行った。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>当院のTETs手術検体を用いて免疫染色(IHC)やウエスタンブロッティング(WB)を用いてTETs腫瘍組織におけるACTN4の局在を評価した。</p> <p>細胞実験では、胸腺癌の細胞株Ty-82を用いてACTN4を過剰発現、もしくはノックダウンし増殖能や浸潤能の変化を確認した。</p> <p>マウスを用いた実験では、上記のACTN4をノックダウンしたTy-82細胞とコントロールTy-82をそれぞれ免疫不全マウスの胸腔内に播種させ、播種病変の個数の差を評価した。</p> <p>当院のTETs手術検体を用いたIHCではACTN4は腫瘍中心部よりも腫瘍先進部・浸潤部で高発現しておりACTN4はTETsの浸潤に関与していると考えられた。</p> <p>細胞株Ty-82を用いたin vitro実験では、ACTN4過剰発現株で増殖能や浸潤能が亢進し、ACTN4ノックダウン株では増殖能や浸潤能が抑制された。</p> <p>次にTy-82とTETs手術検体由来の細胞株(CTOS)を用いてWBを行ったところ、ACTN4過剰発現株でERKのリン酸化やβ-catenin、Slugの発現亢進がみられ、ACTN4ノックダウン株では逆の結果が得られた。</p> <p>播種モデルを用いた動物実験では、ACTN4をノックダウンしたTy-82ではコントロールと比べて播種の個数が有意に減少した。</p> <p>最後にTETs手術検体で原発巣と播種巣をWBとIHCで比較・評価したところ、原発巣に比べ播種巣でACTN4、β-catenin、Slugの発現が亢進していることが確認された。</p> <p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>ACTN4はTETsにおいて増殖・浸潤・播種といった悪性化に係ることが示された。またこの悪性化にはβ-catenin/Slug経路の関与が示唆された。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 永田 秀樹				
論文審査担当者	(職)		氏 名	
	主 査	大阪大学教授	新谷 康	署 名
	副 査	大阪大学教授	奥山 宏臣	署 名
	副 査	大阪大学教授	島津 研三	署 名

論文審査の結果の要旨

胸腺上皮性腫瘍は希少疾患であるため、その特性に関する研究が十分に進んでいない。本研究では、アクチン結合タンパク質の一つであるアクチニン4（ACTN4）に着目し、ACTN4が胸腺上皮性腫瘍の増殖・浸潤・播種に関わることを示し、さらにそのシグナル伝達経路を明らかにした。胸腺上皮性腫瘍に由来する安定した細胞株が限られている中、tissue-originated spheroid（CTOS）法による初代培養やヒト手術残余検体の組織解析を行うことで、基礎研究が困難と考えられていた胸腺上皮性腫瘍の悪性化に関わる機序を解明することができた。したがって、本研究は胸腺上皮性腫瘍に対する治療効果やメカニズムを評価する臨床的基盤の整備に寄与し、治療法の開発などにおいて多大な貢献が期待される。以上より、学位の授与に値すると考えられる。