



Title	Podocalyxin influences malignant potential by controlling epithelial mesenchymal transition in lung adenocarcinoma
Author(s)	楠本, 英則
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61531
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	楠本 英則
論文題名 Title	Podocalyxin influences malignant potential by controlling epithelial mesenchymal transition in lung adenocarcinoma (Podocalyxinは上皮間葉移行を調節することにより肺腺癌の悪性化に関与している)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 肺癌の悪性化に上皮間葉移行(EMT)が関与していることはよく知られている。TGF-βはEMTを強力に誘導する物質として知られているが、近年、Podocalyxin (PODXL)をknock down (KD)させるとTGF-βによるEMT誘導が抑制されることが報告された。PODXLはCD34 familyに属する膜タンパクで細胞の形態変化に関わっており、様々な癌種においてPODXLの発現が予後不良因子となることが報告されているが、その機能は明らかでなく肺癌での報告はまだない。今回我々は肺腺癌におけるPODXLの発現とEMTとの関係を明らかにし、予後との関係を検討した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 ＜方法＞①肺腺癌細胞株A549を用い、PODXLをKDもしくはover-expression (OE)させ、細胞形態の変化を比較し、EMTマーカーの変化をWestern blottingならびにRT-PCRにて評価した。PODXLをOEさせたA549を用い、EMT誘導に関するシグナルにつき検討した。PODXLをKDおよびOEさせたA549を用い、遊走能ならびに浸潤能の変化を評価した。②切除肺腺癌臨床検体のPODXLを免疫染色し、予後との関係を評価した。 ＜結果＞①PODXLをKDした細胞はより細胞間接着が強くなり上皮様の形態を呈し、Western blottingおよびRT-PCRにて上皮系マーカーの増加と間葉系マーカーの減少を示し、一方、OEした細胞は細胞間接着が弱くなり、紡錘形となる間葉系の形態を呈し、Western blottingおよびRT-PCRにおいて上皮系マーカーの減少と間葉系マーカーの増加を示した。PODXLをOEさせたA549ではAktのリン酸化が亢進しており、PODXLにより誘導されるEMTはTGF-β receptor阻害剤では抑制されず、PI3K阻害剤により強力に抑制されたことから、PODXLはPI3K-Akt経路を介してEMTを誘導すると考えられた。また、PODXLをKDしたA549は遊走能・浸潤能ともに減弱し、OEしたA549は遊走能・浸潤能ともに増強していた。②臨床検体の免疫染色では、PODXLは浸潤癌で陽性例を認めたが、非浸潤癌では染色されず、腫瘍の浸潤との関係が認められた。全生存率ではPODXL陽性群と陰性群の間に有意差を認めなかったが、無再発生存率と癌関連死亡率においてPODXL陽性群が陰性群に比べて有意差を持って予後不良であった。 〔総 括(Conclusion)〕 PODXLは肺腺癌細胞株においてPI3K-Aktシグナルを介しEMTを誘導し、腫瘍の悪性化に関与していた。切除肺腺癌臨床検体においてPODXLは腫瘍浸潤部で発現が見られ、PODXL発現は予後不良因子であった。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 楠本 英則			
論文審査担当者	(職)	氏	名
	主 査	大阪大学教授	奥村 昭之進
	副 査	大阪大学教授	竹原 徹也
	副 査	大阪大学教授	猪俣 孝典
論文審査の結果の要旨			
上記学生は、当教室において、CD34ファミリーの一つであるPodocalyxin (PODXL) に注目し、肺癌の悪性を惹起する上皮間葉移行 (EMT) との関連に関する研究に従事しました。本論文においては、PODXLの発現が腫瘍細胞の形態変化をもたらし、さらには悪性化に関わっていることを示すとともにそのメカニズムにつき検討し、ならびに肺腺癌患者における病理学的背景および予後と有意に相関することを明らかにしたものです。本研究の結果は、PODXLを治療ターゲットとした新たな治療方法の可能性を示すものであります。また、肺癌以外の他臓器の悪性腫瘍の治療にも応用が期待されます。以上より、学位授与に相当する価値ある研究と考えます。			