



Title	HTR3A is correlated with unfavorable histology and promotes proliferation through ERK phosphorylation in lung adenocarcinoma
Author(s)	刀禰, 充世
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/82044
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	刀禰 充世
論文題名 Title	HTR3A is correlated with unfavorable histology and promotes proliferation through ERK phosphorylation in lung adenocarcinoma (HTR3Aは肺腺癌において予後不良の組織型と相関し、ERKのリン酸化を介して増殖を促進する)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 HTR3A (5-hydroxytryptamine receptor 3A) は、リガンド依存性の五量体陽イオンチャネルのセロトニン受容体の1つであるHTR3を構成する主要なサブユニットである。癌との関わりも言われているが、そのメカニズムは未だ不明な部分が多い。肺腺癌では組織型と予後が相関することが知られている。しかしHTR3Aが肺腺癌における組織学的サブタイプの病理組織学的な所見との相関、単一症例内におけるHTR3Aの発現の強弱は不明である。我々は肺腺癌の予後因子を検索するため、RNA sequenceにより、HTR3Aが予後不良の肺腺癌の組織型に優勢に発現し、HTR3Aが肺腺癌の組織学的サブタイプの関連を明らかにする。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 肺腺癌30症例のパラフィンブロックからlepidic, acinar, papillaryが主体の比較的予後良好な20症例群と micropapillaryやsolidを含む予後不良な10症例群の臨床検体からRNAを抽出し、RNA sequencingを行い、予後不良な方で優位に発現したmRNAを検索したところ、予後不良の組織型に優位に発現するものとして、HTR3A (5-hydroxytryptamine receptor 3A) が同定された。免疫組織化学を行ったところ、lepidicに比較し浸潤性の高いacinar, papillary, solidなどのサブタイプでHTR3Aの発現が高く、また細胞増殖マーカーKi-67の陽性率の高い所にもHTR3Aの発現が高く、HTR3Aの染色性とKi-67 の陽性率に有意な相関関係があった。単一症例内で複数のsubtypeが混在する症例においても、lepidic領域のよりもpapillary/ acinar領域でHTR3Aは有意に強い発現が見られた。免疫ノブロットングでは、肺腺癌培養細胞A549とH1792でHTR3A遺伝子をノックダウンすると、増殖能およびERKのリン酸化の低下が見られた。また、HTR3のアнтаゴニストであるTropisetronを投与しても同様の結果が得られた。 〔総 括(Conclusion)〕 免疫組織化学によりHTR3Aの発現は肺腺癌の組織的サブタイプに関連し、ERKのリン酸化を介して増殖に関与することが示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 刀禰 充世		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授 古井 勇一
	副 査	大阪大学教授 野々村 祝夫
	副 査	大阪大学教授 新谷 康
論文審査の結果の要旨 肺腺癌では組織型と予後が相関することが知られている。我々は肺腺癌の予後因子を検索するため、予後不良の組織型からなる10症例と、予後良好の組織型からなる20症例からmRNAを抽出し、RNA sequenceを行った。すると、予後不良の組織型に優位に発現するものとしてHTR3A(5-hydroxytryptamine receptor 3A)が同定された。HTR3Aは、セロトニン受容体における唯一のイオンチャネル型のHTR3を構成する主要なサブユニットであり、癌との関わりは報告されているが、そのメカニズムは未だ不明な点が多い。免疫組織化学を行ったところ、HTR3Aは予後良好な組織型に比べ、予後不良な組織型で発現が高く、その発現と腫瘍の増殖レベルが相関していた。肺腺癌培養細胞においてHTR3A遺伝子発現をノックダウンすると、増殖能の低下およびERKのリン酸化の低下が見られた。さらにHTR3Aのinhibitorを用いた実験においても同様の結果が得られた。これらの結果より、肺腺癌においてHTR3AはERKのリン酸化を介して増殖に関与することが示唆された。以上の研究は学位に値するものと認める。		