

氏名	宮本 朋幸
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 5797 号
学位授与の日付	平成30年9月27日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Conclusive evidence for OCT4 transcription in human cancer cell lines: possible role of a small OCT4-positive cancer cell population (ヒトがん細胞株におけるOCT4遺伝子発現の決定的な証拠: OCT4陽性細胞集団の機能検証)
論文審査委員	教授 大橋俊孝 教授 平沢 晃 准教授 阪口政清

### 学位論文内容の要旨

ヒト体性組織由来がん細胞における転写調節因子 *octamer-binding transcription factor 4A (OCT4A)* 遺伝子の発現については、検出系の非特異性が指摘されており、その真偽は不明であった。本研究では、真の *OCT4* 転写産物を特異的かつ網羅的に検出する方法を開発し、がん細胞における *OCT4* の関与を精査した。その結果、多くのヒトがん細胞株で既知の転写産物(*OCT4A, B, B1*)に加えて新規バリエーション(*A1, A2, B2, B3, Bns*)が間違いなく転写されており、正常組織由来分化細胞株では殆どされていない事を明らかにした。また、それらがコードするタンパク質は主に A360, B265, B164 (*OCT4C*)の3種類であり、そのうち、A360 と B164 (*OCT4C*)は正常線維芽細胞を腫瘍化する活性を有することを確認した。更に、*OCT4* は培養中の少数のがん細胞集団で発現しており、悪性度の高い細胞株ではその頻度が高い傾向にあった。*OCT4* 発現細胞を特異的に死滅させると、がん細胞の移動能およびマトリゲル浸潤能が顕著に抑制された。以上より、ヒトがん細胞株に存在する *OCT4* 発現細胞は、がん細胞集団の悪性度に深く関与する事が示唆された。

### 論文審査結果の要旨

ヒト体性組織由来がん細胞における転写調節因子 *OCT4A* 遺伝子の発現については、検出系の非特異性が指摘されており、その真偽は不明であった。

本研究では、まず *OCT4* 転写産物を特異的かつ網羅的に検出する方法を開発した。本法を用いて5種の新規転写産物(*OCT4A1, A2, B2, B3, Bns*)を同定し、多くのがん細胞株で *OCT4A* を含む多種類のバリエーションが発現している事実を明らかにした。さらに、がん細胞集団の中にごく一部の *OCT4* 発現細胞が存在し、それらは細胞の移動・浸潤能に関与することを実証した。

委員から、ヒト臨床サンプルで *in situ* PCR での検出や形態的検討が次の段階として興味を持たれると指摘があった。本研究者は、自身の専門領域である細胞診におけるマーカーとなる可能性も考え、所属する研究室において現在検証中であると回答した。

本研究は、ヒト体細胞やがん細胞における新規転写産物の存在を明らかにし、さらにはがん細胞集団の悪性度との関連性を示唆した等、重要な知見を得たものとして価値のある業績と認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。