

氏 名	太田 陽子
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 7191 号
学位授与の日付	2025 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Expression of SPRED2 in the lung adenocarcinoma (肺腺癌における SPRED2 の発現)
論文審査委員	教授 山元英崇 教授 枝園忠彦 准教授 岡崎幹生

学位論文内容の要旨

SPRED2 は Raf のリン酸化を抑えることで ERK 系の活性化を抑制する。本研究では、自験例肺腺癌における SPRED2 の発現と ERK 活性化および Ki67 index の関係を評価した。また、肺腺癌細胞株を用いて SPRED2 を過剰発現あるいは発現抑制することで SPRED2 の機能を検討した。

肺腺癌 77 例の免疫染色の結果、SPRED2 発現は非浸潤癌に比べて浸潤癌で低下し、浸潤癌症例の浸潤部での SPRED2 発現は非浸潤部に比べて低下していた。また、SPRED2 と ERK 活性化 (pERK1/2 陽性) の間には負の相関、SPRED2 と Ki-67index の間には正の相関がみられた。データベース解析では SPRED2 mRNA 高発現の肺腺癌患者の方が低発現患者よりも生存率が高かった。細胞株を用いた研究では、肺腺癌細胞に SPRED2 を過剰発現すると ERK 活性は低下し、SPRED2 発現を抑制すると ERK 活性は亢進した。肺腺癌細胞の増殖、遊走・浸潤能は SPRED2 の過剰発現で抑制、SPRED2 の発現抑制で促進された。

以上より、肺腺癌において SPRED2 は ERK1/2 経路を通して癌細胞の増殖、遊走、浸潤能を抑制し、肺腺癌の進行や肺腺癌患者の予後に関連する因子であることが示された。

論文審査結果の要旨

SPRED2 は Raf のリン酸化を抑えることで ERK 系の活性化を抑制することが知られている。本研究では、肺腺癌における SPRED2 の臨床病理学的ならびに機能的な意義を明らかにすることを目的とした。臨床検体での免疫染色ならびに細胞株での発現解析において、SPRED2 と pERK1/2 の発現には負の相関がみられた。また、増殖、遊走・浸潤能も SPRED2 発現と負の相関が見られた。データベース解析では SPRED2 mRNA 低発現群は予後不良であった。以上より、肺腺癌において SPRED2 は ERK1/2 経路を通して肺癌の増殖、浸潤や予後に関与する可能性が示された。

委員からは Ki-67 発現やドライバー変異との関係や免疫染色の精度について質問があり、本研究者は考えうるメカニズムや更なる検討について回答した。

本研究は肺腺癌において肺癌の病態における SPRED2 や ERK1/2 の関与について重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

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。