

氏名	松岡 篤志
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 7560 号
学位授与の日付	2026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	Single-cell and spatial transcriptomic characterization of pulmonary pleomorphic carcinoma (シングルセルおよび空間トランスクリプトミクスによる肺多形癌の病態解明)
論文審査委員	教授 阪口政清 教授 平沢 晃 教授 細野祥之

#### 学位論文内容の要旨

肺多形癌 (PPC) は、上皮性腫瘍成分と肉腫様成分から構成される稀で高悪性度な非小細胞肺癌の組織亜型であり、細胞間不均一性を含む分子基盤の多くは未解明である。本研究では、デジタル空間トランスクリプトミクスとシングルセル遺伝子発現解析を統合したマルチオミクス解析により、PPC の病態および治療標的の解明を試みた。遺伝子変異解析では、MET エクソン 14 スキッピング変異や ALK 融合などのドライバー遺伝子変異を認めた。空間トランスクリプトミクス解析では、MET 遺伝子およびタンパク質の高発現は上皮性腫瘍成分に限局し、肉腫様成分では認められなかった。さらに、上皮性腫瘍および肉腫様成分間で上皮間葉転換 (EMT) 関連の転写変化と細胞外マトリクス (ECM) リモデリングが観察された。シングルセル解析では、肉腫様成分への分化や悪性転換に参与する中間的 EMT 状態の細胞群を上皮性腫瘍成分内に同定した。これらの細胞は ECM リモデリングシグネチャーを特徴とし、PPC に対する新たな治療標的となる可能性が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

肺多形がん(PPC)は上皮がん細胞(Epi)と肉腫細胞(Sal)から構成される希少がんである。高い悪性を示すため効率的治療法の確立が求められるが、本態がよくわかっておらず治療標的が絞れていない。本研究では、当 PPC のシングルセル解析を駆使して遺伝子シグネチャーに基づいた PPC の本態解明を目指した。研究から、ドライバー遺伝子変異、上皮間葉転換(EMT)に関わる変化、細胞外マトリクスリモデリング(ECMR)に関わる変化が明確となったこと、遺伝子シグネチャーから同定できた異なるがん細胞集団(Epi では Epi1 と Epi2 ; Sal では Sal1 と Sal2)の各々を EMT、ECMR、がん幹細胞等に合致する形質に特徴づけることができたこと、特に Epi2 のもつ幹細胞性・転移性・Sal への分化性から、Epi2 が PPC の本体となり、肉腫細胞にも分化していくことが示唆されたことなどを総合して、意義ある大きな成果となった。

委員からは、起源となる細胞は、上皮から肉腫への分化が本当に起こるのか、肉腫は線維芽細胞変異から起こるのでは、転移部位でのがん細胞は Epi2 がメインか、肉腫と CAF の関与は、など多く質問があったが、本人の知見や他からの情報から、自身の考えを的確に話し、きちんと説得力を持って回答した。

以上、本研究は PPC における本態解明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。