

YTHDF1 and YTHDF2 are associated with better patient survival and an inflamed tumor-immune microenvironment in non-small-cell lung cancer

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2022-03-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 土屋, 一夫 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004106

論文審査の結果の要旨

YTH ドメインファミリー (YTHDF) タンパク質は、m6A (N⁶-メチルアデノシン) を認識する RNA 結合タンパク質であり、タンパク質の翻訳促進や mRNA の安定性を低下させることが知られている。しかし、YTHDF タンパク質が非小細胞肺癌の病態にどのように関連するかは、完全には解明されていない。

申請者は、まず非小細胞肺癌切除標本 (n = 603) を用いて、免疫組織化学的に評価した YTHDF1 および YTHDF2 の発現レベルと患者予後並びに腫瘍浸潤リンパ球との関連を検討した。さらに、肺癌細胞株における YTHDF1 および YTHDF2 の発現抑制の効果を、PD-L1 を含む免疫関連遺伝子の発現への影響という観点から検討した。本研究は浜松医科大学の臨床研究倫理委員会で承認され実施された。

YTHDF1 および YTHDF2 の発現強度は、非腫瘍部よりも腫瘍部で高かった。また YTHDF1 と YTHDF2 の発現は、無再発生存の独立した予後因子となった (YTHDF1、ハザード比: 0.745、95%信頼区間: 0.562-0.984; YTHDF2、ハザード比: 0.683、95%信頼区間: 0.503-0.928)。また間質における腫瘍浸潤リンパ球は、4 つのリンパ球サブセットのほとんどで、YTHDF1 または YTHDF2 が高発現している腫瘍の周囲で有意に多かった。肺癌細胞株を用いた実験では、YTHDF1 および YTHDF2 の発現抑制が細胞増殖能を抑制した。さらに遺伝子発現パネルを用いた差別的発現解析から、YTHDF1 および YTHDF2 を発現抑制すると、PD-L1 の発現が上昇し、複数の免疫関連遺伝子の発現が変化することを見出した。

審査委員会では、申請者が YTHDF1 ならびに YTHDF2 の高発現が非小細胞肺癌患者の良好な予後と関連することを見出し、腫瘍免疫の活性化がその基盤にある可能性を示したことを高く評価した。

以上により、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 前田 達哉

副査 北川 雅敏

副査 本田 哲也