

(様式6-A) (Form6-A) A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

Bilguun Erkhem-Ochir 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Distinctive roles of syntaxin binding protein 4 and its action target, TP63, in lung squamous cell carcinoma: a theranostic study for the precision medicine

(肺扁平上皮がんにおけるシンタキシン結合タンパク質4とその作用標的であるTP63の特徴的な役割：精密医療のための診断・治療研究)

BioMed Central (BMC) Cancer (2020) 20:935

Bilguun Erkhem-Ochir M.D.; Kyoichi Kaira M.D. Ph.D.; Reika Kawabata-Iwakawa Ph.D.; Susumu Rokudai Ph.D.; Kimihiro Shimizu M.D. Ph.D.; Takehiko Yokobori M.D. Ph.D.; Tetsunari Oyama M.D. Ph.D.; Ken Shirabe M.D. Ph.D.; Masahiko Nishiyama M.D. Ph.D.

論文の要旨及び判定理由

肺扁平上皮癌 (LSCC) は依然として治療抵抗性の疾患であり、LSCC特異的な標的治療は確立されていない。シンタキシン結合タンパク質4 (STXBP4) はLSCCにおいて tumor protein p63 (TP63) のユビキチン化を制御することにより、腫瘍増大や臨床転帰に重要な役割を果たしている。またTP63のアイソフォームである Δ Np63はLSCCの診断マーカーとして広く利用されているが、STXBP4は Δ Np63に結合することでその分解を抑制し、 Δ Np63 α の発がん性を促進していることが報告されている。本研究の目的は、LSCCにおいてSTXBP4が治療抵抗性バイオマーカーもしくは治療標的となり得るかを明らかにすることである。

2001年～2014年に治療を行ったLSCC患者144名を対象とし、切除標本を用いて STXBP4, TP63 (Δ Np63), p53, VEGFR2, TUBB3, PD-L1, STMN1の免疫染色を行い、治療成績との関連性を評価した。またRNA-seq解析を含めたin vitro実験で、STXBP4とTP63の作用経路について検討した。

STXBP4高発現群は、全生存期間 (OS, $p=0.002$)、無病生存期間 (DFS, $p=0.041$) 共に不良であったが、多変量解析では独立予後不良因子とはならなかった (OS, $p=0.219$; DFS, $p=0.201$)。TP63 (Δ Np63) 高発現群はOSにおいて有意に予後不良であり ($p=0.013$)、多変量解析でも独立予後不良因子であった ($p=0.0324$)。LSCC 細胞株におけるRNA-seq解析とknowledge databaseを用いた Ingenuity pathway analysisの結果、STXBP4と関連して35の作用経路が活性化または不活性化されており、STXBP4の作用経路は現行の他の治療標的の経路とは異なっていた。STXBP4、TP63、KDR

(VEGFR2遺伝子) は、TP53やTUBB3、STMN1、CD274 (PD-L1) などの標的遺伝子とは独立してクラスターを形成していた。STXBP4は個々の薬剤応答の強力な予測マーカーで

はなかったが、STXBP4の主な作用標的であるTP63はLSCCの薬剤耐性機構に関与している可能性が示された。

STXBP4とその作用標的であるTP63は、LSCC患者の個別化医療開発の鍵を握っていると考えられた。

本論文は今後の肺扁平上皮癌治療の発展に寄与するものと認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。（令和3年1月18日）

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 生化学分野担任	南嶋 洋司	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野担任	近松 一郎	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 泌尿器科学分野担任	鈴木 和浩	印

参考論文

1. Correlation of tumor-related immunity with 18F-FDG-PET in pulmonary squamous cell carcinoma.

（肺扁平上皮癌における腫瘍関連免疫と 18F-FDG-PET との相関）

Lung Cancer 119:71-77 2018;

Kasahara N, Kaira K, Bao P, Higuchi T, Arisaka Y, Erkhem-Ochir B, Sunaga N, Ohtaki Y, Yajima T, Kosaka T, Oyama T, Yokobori T, Asao T, Nishiyama M, Tsushima Y, Kuwano H, Shimizu K, Mogi A.

2. P63, A master regulator of epithelial cancer and a squamous cell carcinoma driver.

（P63、上皮癌のマスターレギュレーターおよび扁平上皮癌ドライバー）

Anatomy and Physiology 7:5 2017.

Rokudai S, Erkhem-Ochir B, Nishiyama M.

(様式6, 2頁目)

最終試験の結果の要旨

- STXBP4/ Δ Np63 axisを治療標的とする薬剤の展望について
- 肺扁平上皮癌におけるSTXBP4の化学療法抵抗性メカニズムについて

試問し満足すべき解答を得た。

(令和3年1月18日)

試験委員

群馬大学教授 (医学系研究科) 肝胆膵外科学分野担任	調 憲	印
-------------------------------	-----	---

群馬大学教授 (医学系研究科) 生化学分野担任	南嶋 洋司	印
----------------------------	-------	---

試験科目

主専攻分野	肝胆膵外科学	A
副専攻分野	生化学	A