

氏名(本籍)	あさのとおる 浅野 徹(岡山県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第2939号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	胆嚢癌におけるCOX-2およびPGE2受容体(EP)の発現 —アラキドン酸代謝活性化の癌進展機構に果たす役割—
主査	筑波大学教授 医学博士 赤座 英之
副査	筑波大学教授 医学博士 野口 雅之
副査	筑波大学助教授 医学博士 轟 健
副査	筑波大学講師 医学博士 磯部 和正

論文の内容の要旨

(目的)

胆嚢癌の発生と進展における胆嚢の慢性炎症の役割を検討する。

(対象・方法・結果)

胆嚢癌組織においてアラキドン酸代謝の律速酵素sPLA2-II A, COX-1, COX-2mRNAの発現が認められたが、特にsPLA2-II AとCOX-2 mRNAはpT3・pT4胆嚢癌組織において正常胆嚢組織, pT1・pT2胆嚢癌組織と比較して有意に発現亢進が認められた。pT3・pT4胆嚢癌組織で認められたCOX-2発現の亢進は主に間質(特に線維芽細胞, 単球)における過剰発現によるものであった。pT2胆嚢癌症例で、癌周囲間質におけるCOX-2の発現強度によりCOX-2の発現強度が弱い群(A群)と強い群(B群)の2群に分類し比較検討したところ、術後遠隔転移様式ではB群における遠隔実質臓器転移の発生頻度がA群と比較して有意に高率であり、また、根治術後の累積5年生存率はB群(22%)ではA群(83%)と比較し、有意に生命予後が不良であった。一方、pT3・pT4胆嚢癌組織中のPGE2濃度は正常胆嚢組織, pT1・pT2胆嚢癌組織と比較して高値を呈していた。胆嚢癌組織、培養細胞においてPGE2受容体のうちEP2~4のmRNAの発現が認められた。胆嚢癌培養細胞にEP4アゴニスト、PGE2を添加すると細胞コロニー数の増加が認められるのと同時に、転写因子複合体AP-1の構成遺伝子であるc-fosのmRNAの発現亢進も認められた。

(考察)

以上の結果から、進行胆嚢癌の癌周囲間質において過剰発現したCOX-2はそれ自体が生物学的悪性度(特に遠隔臓器転移)を亢進させ予後に影響を与えるだけでなく、アラキドン酸代謝の活性化によりPGE2を産生し、増加したPGE2はEP(特にEP4)を介して腫瘍生物学的活性を亢進させる(コロニー形成能亢進、転写因子活性化)ことにより、胆嚢癌進展に関与している可能性が示唆された。

審査の結果の要旨

(批評)

審査委員より, sPLA2 II A, COX-2 mRNA 発現の検討において, その解析方法についての意見が述べられた。また, 免疫組織化学の判定度での grade 分類 (1 ~ 3) が dissertation の記載だけでは不明瞭である。pT2 胆嚢癌における検討において, 「癌組織の病理的な悪性度とは関連が認められなかった」という記載は「癌組織の分化度には関連が認められなかった」とする方が妥当であると思われる。という意見がのべられた。これらの意見に対して, 改訂と説明が加えられた。その結果, 本研究の発展性には非凡なものがあるとの合意に達し, 学位論文としての価値についても申し分ないとの結論に至った。

よって, 著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。