

氏 名（国籍）	おう 王	たい ぎょう 大 業（中 国）
学 位 の 種 類	博	士（医 学）
学 位 記 番 号	博 甲 第	3795 号
学位授与年月日	平成 17 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	人間総合科学研究科	
学 位 論 文 題 目	肺腺がんの発生と増悪に関する分子病理学的研究	
主 査	筑波大学教授	医学博士 大 塚 盛 男
副 査	筑波大学講師	博士（医学） 石 川 成 美
副 査	筑波大学講師	医学博士 坂 本 透
副 査	筑波大学講師	博士（理学） 松 田 学

論 文 の 内 容 の 要 旨

（目的）

肺腺がんは肺がんの中で最も発生頻度の高い組織亜型であり、発病率は上昇傾向にある。肺がんの発生には、タバコの煙や排ガスに含まれる種々の発がん物質が関与しているが、タバコの煙や排ガスには炭素粒子も含まれ、肺内に沈着し炭粉となる。炭粉沈着量は不溶性発がん物質暴露量のモニターに役立つ可能性が考えられることから、肺腺がんの発生・増悪と炭粉沈着量との関係について検討した。

また、癌抑制遺伝子 p16 遺伝子は肺がんの発生増悪と関係があることが報告されていることから、肺腺がんの発生・増悪と p16 遺伝子プロモーター領域の異常メチル化との関係についても検討した。

（対象と方法）

実験Ⅰでは、病理病期Ⅰ期で 4cm 以下の肺腺がん 66 例の手術切除検体を対象とし、ホルマリン固定パラフィンブロックの腫瘍部および非腫瘍部から炭粉を抽出し、ニトロセルロース膜にプロット後、吸光度を測定し炭粉沈着量とし、形態学的分類との関係を検討した。

実験Ⅱでは、病理病期Ⅰ期で 3cm 以下の肺腺がん 68 例の手術切除検体を対象とし、メタノール固定パラフィンブロックの腫瘍部から DNA を抽出し、Methylation Specific PCR 法により p16 遺伝子の異常メチル化を解析した。また、腫瘍細胞の p16 遺伝子産物を免疫染色法で解析した。これらの解析結果と形態学的分類、喫煙指数、炭粉沈着量との関係について検討した。

実験Ⅰ、Ⅱともに、肺腺がんの形態学的分類は、野口らの分類を用いて行った。

（結果）

実験Ⅰで用いた症例の 5 年生存率は、野口らの分類で type A あるいは B と診断される症例で 100%，type C で 52%，type D で 48%，type E あるいは F で 39%であり，type C や D は進行がんであることが証明された。type D の腫瘍部の炭粉沈着量は 2.411 ± 0.949 ，非腫瘍部は 1.827 ± 0.384 ，type A + B はそれぞれ 0.884 ± 0.173 ，

0.769 ± 0.145 であり、腫瘍部、非腫瘍部ともに type D の炭粉沈着量は type A + B に比べ有意に高値であり、type C も type A + B に比べ高い傾向にあった。特殊型である type E と F も進行がんであったが、炭粉沈着量は type A + B と同程度であった。

実験Ⅱで、喫煙指数 600 以上の重喫煙者の p16 遺伝子異常メチル化検出率は 60% で、非重喫煙者の 27% に比べ有意に高値であった。炭粉沈着量は喫煙歴の有無や喫煙指数との間に有意差が認められたが、p16 遺伝子異常メチル化や p16 遺伝子産物の陽性率との間には差は認められなかった。p16 遺伝子異常メチル化検出率は type C で 37%、D で 44% であり、type A + B の 8% に比べともに有意に高値であった。p16 遺伝子産物の陽性率は type C で 48%、D で 33% であり、type A + B の 83% に比べともに有意に低値であった。Type D は他の組織型に比べ喫煙指数が有意に高値であった。腫瘍細胞核の p16 遺伝子産物が陽性例のうち 16 遺伝子異常メチル化が認められたのは 21%、陰性例では 55% であり、両者に有意差が認められた。

(考察)

形態学的分類に用いた野口分類は、腫瘍径 2cm 以下の小型肺腺がんに対応した分類であったが、本研究により腫瘍径 4cm 以下、病理病期Ⅰ期の症例にも適用できることが明らかになった。肺内の炭粉沈着量はより初期のがんと考えられる type A や B に比べて進行がんである type C で高い傾向にあり、低分化進行がんである type D で高度であった。この結果からはより進行しやすい肺腺がんはより炭粉沈着量の多い肺から発生するあるいは発生した肺腺がんは炭粉沈着量が多い程進行がんになりやすいとの推論も考えられる。肺内の炭粉沈着量を計測することは危険度の高い肺腺がんを評価するのに役立つ可能性があると思われる。また、肺内の炭粉沈着量は重喫煙の有無と関係していた。重喫煙の有無は p16 遺伝子異常メチル化検出率とも関係していたが、炭粉沈着量と p16 遺伝子異常メチル化との間には直接的な関係は認められなかった。p16 遺伝子異常メチル化検出率は type C や D で高値であり、p16 遺伝子産物は type C や D で低値であることから、初期の肺腺がんの進展に p16 遺伝子の異常メチル化が関与しているものと考えられる。

(結論)

腫瘍径 2cm 以下の小型肺腺がんに対応する野口分類は、腫瘍径 4cm 以下、病理病期Ⅰ期の症例にも適用できることが明らかになった。肺内の炭粉沈着や p16 遺伝子異常メチル化はそれぞれ肺腺がんの発生や進行に影響を与えていると考えられた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、肺腺がんの発生と増悪に関連する因子について、病理病期Ⅰ期の肺腺がんの手術切除検体を用いて、形態学的特徴と肺内炭粉沈着量や p16 癌抑制遺伝子の異常メチル化等との関係を解析し、小型肺腺がんに対応していた野口分類がより腫瘍径の大きな病理病期Ⅰ期の肺腺がんにも適用できること、比較的初期と考えられるがんを対象とすることにより肺内の炭粉沈着や p16 遺伝子の異常メチル化が肺腺がんの発生や進行に影響を与えていることを明らかにしたものである。

喫煙等の環境素因と癌抑制遺伝子異常の出現との関係についての解析は、肺腺がんの発生や進行のメカニズムを明らかにするのに重要と考えられ、今後さらなる研究の発展が期待される。

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。