

氏名(本籍)	こ ばやし ひろ み 小林 弘 美 (佐賀県)
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	博 甲 第 5819 号
学位授与年月日	平成 23 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	肺腺癌における GA733family 遺伝子発現とその解析

主	査	筑波大学教授	博士(医学)	檜 澤 伸 之
副	査	筑波大学講師	博士(医学)	本 多 伸一郎
副	査	筑波大学講師	博士(医学)	後 藤 行 延
副	査	筑波大学講師	博士(医学)	酒 井 光 昭

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

### (目的)

著者らは以前、SV40 大型 T 抗原を遺伝子導入し不死化させることにより同じ患者由来の不死化異型腺腫様過形成細胞株 (PL16T) と不死化正常気管支上皮細胞株 (PL16B) を樹立した。肺腺癌発生の初期に発現が亢進する遺伝子を同定する目的で PL16T と PL16B との間での発現プロファイルの比較解析を行い、GA733-1 が PL16B より PL16T において 3-20 倍高く発現していることを明らかにした。GA733-1 は、GA733-2 とともに GA733 family 遺伝子に属する。GA733-2 (Ep-CAM) は多くの上皮系悪性腫瘍で発現が亢進し、癌遺伝子、あるいは癌抑制遺伝子としての研究が進み、分子標的治療薬への応用も試みられている。一方、我々が AAH 細胞株で正常肺より発現が増加している遺伝子として同定した GA733-1 (TROP2) については、肺腺癌における知見は全くない。そこで著者らは肺腺癌における GA733 family 遺伝子の発現の状態とその臨床病理学的特徴、あるいは予後との関係について解析し、肺腺癌における Ep-CAM、TROP2 の過剰発現の生物学的意義を明らかにすることを目的とした。

### (対象と方法)

まず肺腺癌細胞株における GA733 family 遺伝子の発現を real-time RT-PCR にて確認した。次に 1993 年 1 月から 2000 年 12 月までに国立がんセンターにて完全切除がなされた小型肺腺癌 130 例の病理組織標本を野口分類により 6 つの亜型に分類し、未染標本を Ep-CAM と TROP2 の抗体で免疫染色を行い、GA733 family 遺伝子の発現と予後との関係を統計学的に解析した。2007 年 10 月までに 27 例の原病死が確認されている。

### (結果)

Ep-CAM の高発現例は全体の 67% (87 例) に認められ、有意に予後良好な転帰と関連がみられた。肺胞上皮置換性増殖を示す腫瘍 (type A、B、C) に限っても同様な結果で、type C のみでも同様であった。しかし、肺胞上皮非置換性増殖を示す腫瘍 (type D、E、F) では Ep-CAM 高発現の有無と予後との有意な関連はみられなかった。TROP2 高発現例は全体の 67% (87 例) に認められ、Ep-CAM とは逆に予後不良な転帰と関連がある傾向がみられた。type A、B、C では TROP2 発現とその予後には関連はみられなかったが、type D、E、F においては、TROP2 高発現は予後不良な転帰と有意に関連がみられた。興味あることに、Ep-CAM の発現

は陽性例全例で細胞膜に限局していたが、TROP2の発現は87例の陽性例中7例で細胞質内に陽性であり、そのうち6例は原病死していた。多変量解析では、リンパ管侵襲が最も強い独立した予後因子であり、リンパ節転移も独立した予後因子であった。

#### (考察)

細胞接着蛋白であるEp-CAMの発現抑制は、原発部位における腫瘍細胞間の接着の低下をもたらし、結果的に肺腺癌に浸潤能を付与し遠隔転移を引き起こすと考えられる。それゆえに本研究においてEp-CAM高発現を示した症例はリンパ節転移の可能性が低く、より予後良好であったと考えられた。Ep-CAMは肺腺癌、特に早期の浸潤癌であるtype Cの中で予後良好な腫瘍を同定する有用な因子であると考えられた。一方、TROP2はEp-CAMとともにGA733 family 遺伝子の一つであり、細胞膜に存在すると考えられているが、本研究ではEp-CAMと異なり肺腺癌において高発現している腫瘍ほど予後不良であった。Ep-CAMの発現は明らかに細胞膜に同定されるが、TROP2は細胞膜に加えて細胞質に発現がみられる症例が存在した。症例数は少ないが、TROP2の細胞質への染色は肺腺癌患者の不良な予後と関連がある可能性がある。これはTROP2遺伝子の不完全あるいは異常な転写あるいは翻訳によりTROP2の細胞質への発現がみられ、それがその機能と関連しているのではないかと考えられた。以上の所見から、TROP2遺伝子は肺腺癌における癌遺伝子として関与している可能性が示唆された。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は肺腺癌手術検体を用いて、GA733 family であるEp-CAMとTROP2がそれぞれ予後に影響を与える因子であることを示した臨床的にも価値のある報告である。また本研究の結果からEp-CAM低発現がリンパ管侵襲、リンパ節転移と関連する可能性、さらにTROP2が癌遺伝子として作用している可能性が示唆され、今後、肺腺癌の浸潤、遠隔転移に関わるメカニズムの解明に向けた研究の基礎となるものであると考えられた。

論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、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。