

氏名(本籍)	坂下信悟(東京都)			
学位の種類	博士(医学)			
学位記番号	博甲第5820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、初期悪性化に寄与する抗アポトーシス関連因子に対する病理学的検討			
主査	筑波大学教授	医学博士	高橋	智
副査	筑波大学教授	博士(医学)	佐藤	浩昭
副査	筑波大学講師	博士(医学)	栗島	浩一
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)

近年、日本における死因の第1位は悪性腫瘍であり、肺癌が大きな比率を占めている。なかでも腺癌は日本で最も多い組織型であり、前浸潤癌病変としては異型腺腫様過形成(Atypical adenomatous hyperplasia: AAH)が定義されている。肺腺癌初期発生のメカニズム解明は、臨床的にも社会的にも非常に重要である。一方、野口らは1995年に「小型肺腺癌の分類」を提唱した。それは20mm以下の肺腺癌をType A-Fの6タイプに分類したものである。Lepidic growth pattern(既存の肺胞上皮を置換しながら増殖する性格)を有するType A-CはAAHから多段階的に発生していると考えられており、Type A, Bは5年生存率が100%、Type Cは75%ほどであった。このような特徴からType A, Bは非浸潤癌、Type Cは浸潤癌の範疇と考えられている。この分類は初期肺腺癌発生のメカニズムを考える上で非常に有用な分類と考えられる。本論文では、正常からAAHへの進行のメカニズム解明のために、多発AAHの症例を3例、Type A, BからType Cへの進行のメカニズム解明のために小型肺腺癌の症例を96例検討した。

(対象と方法)

背景に多発AAHを伴った3症例(筑波大学附属病院2例、土浦協同病院1例、いずれも背景に80個以上のAAHを伴っている)、小型肺腺癌96例(野口分類Type A: 14例、Type B: 16例、Type C: 46例、Type D: 13例、Type E: 3例、Type F: 4例)および器質化肺炎10例を用いた。第1章では、多発AAH症例にanti-apoptosis機能を有するタンパク質8種類(BI-1, P-Src, X-IAP, Survivin, HSP27, GRP78, PP2Ac, IGBP1)の免疫染色を行った。第2章では、小型肺腺癌および器質化肺炎に対しPP2AcおよびIGBP1の免疫染色を行い、発現および臨床組織学的検討(年齢・性別・リンパ管侵襲・血管浸潤・病理学的病期・野口分類(typeAB vs typeC-F)・リンパ節転移・胸膜浸潤・lepidic patternの有無および予後)を行った。第3章では、AAHと正常肺に対しプロテオーム解析を行い、発現しているタンパク質同定しおよびAPEX softwareを用いた半定量的解析を行った。

(結果)

AH 症例に免疫染色を行った anti-apoptosis 機能を有するタンパク質のうち、BI-1, P-Src, X-IAP, Survivin, HSP27, GRP78, IGBP1 の 7 種類に関しては、正常肺胞上皮と AAH 部分での明らかな差はなかった。それに対し、PP2Ac は正常肺胞上皮に陰性を示すのに対し、AAH 部分全てに陽性を示した。第 2 章にて行った小型肺腺癌と PP2Ac と IGBP1 の免疫組織学的検討において、PP2Ac は AAH から浸潤癌まで普遍的に陽性像を示していたが、反応性 2 型肺胞上皮にも陽性を示した。一方、PP2Ac と結合して anti-apoptosis 作用を有する IGBP1 の陽性率は性別・リンパ管侵襲・血管浸潤・野口分類 (Type A, B vs Type C-F)・胸膜浸潤・lepidic pattern の有無で有意差が認められた。特にリンパ管侵襲・血管浸潤・胸膜浸潤を有する症例および lepidic pattern を有しない症例は全例で IGBP1 陽性であり、5 年生存率においても IGBP1 陽性症例の予後が有意に悪かった。第 3 章において 3 症例いずれにおいても高発現 (2 症例では有意差あり) が認められたタンパク質として cyclophilinA が同定された。しかし免疫組織学的には、明らかな差を認める事はできなかった。

(考察)

PP2Ac が全ての AAH に対し陽性を示した。しかし、PP2Ac は器質化肺炎周囲に認められた反応性の 2 型肺胞上皮にも陽性像を示しており、AAH の発生に特異的な役割を果たしている可能性は低かった。しかし PP2Ac と複合体を形成することで anti-apoptosis 機能を獲得する IGBP1 が浸潤癌以上の病変、特にリンパ管侵襲・血管浸潤・胸膜浸潤を有する高悪性度の症例で陽性率が上がっていた事、IGBP1 陽性症例において有意に予後が悪かった事などから PP2Ac と IGBP1 の複合体が特に浸潤などの悪性化に寄与している可能性が示唆された。正常から AAH に対しての進行については、以前より報告されている anti-apoptosis タンパク質では良好な結果が得られなかったため、プロテオームによる新規タンパク質の同定を行った。その結果 cyclophilinA が同定されたが、生物学的意義の検索は今後の課題である。

(結論)

肺腺癌において浸潤癌以上の病変に IGBP1 が高発現であり、PP2Ac と IGBP1 の複合体による anti-apoptosis 機能が肺腺癌の初期悪性化に普遍的に関わっている可能性が認められた。プロテオーム解析では、正常肺が AAH へ進行する際に cyclophilinA というタンパク質の発現が高くなるという結果が得られたが、その生物学的意義は不明であり、今後の課題である。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文では、小型肺腺癌発症の機構を解明するために、anti-apoptosis 機能を有するタンパク質 8 種類 (BI-1, P-Src, X-IAP, Survivin, HSP27, GRP78, PP2Ac, IGBP1) の免疫染色、および新規マーカー蛋白質同定のためのプロテオーム解析を実施し、浸潤癌以上の病変に IGBP1 が高発現していること、正常肺が AAH へ進行する際に cyclophilinA の発現が上昇することを明らかにした。その生物学的な意義は十分には解明されていないが、小型肺腺癌発症にかかわる新たなマーカー分子を同定した論文として評価できる。

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。