

氏名（本籍）	糸口 直江
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博甲第 7419 号
学位授与年月	平成 27 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	肺癌における OCIAD2 発現の意義

主査	筑波大学教授	博士（医学）	檜澤 伸之
副査	筑波大学教授	博士（医学）	竹越 一博
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	上杉 憲子
副査	筑波大学講師	医学博士	後藤 行延

論文の内容の要旨

(目的)

Ovarian cancer immuno-reactive antigen domain containing 2 (OCIAD2)は上皮内肺腺癌に比較して初期浸潤性肺腺癌で発現が亢進している遺伝子の1つとして見いだされた。2007年の時点では、置換性増殖パターンをもつ腺癌では、OCIAD2陽性群が陰性群に比較して予後が良いと結論されている。発見契機から、OCIAD2が肺腺癌の悪性度判定に有用なバイオマーカーになるのではないかと考えられるが、癌における発現について見解は定まっていない。多数肺癌例のOCIAD2発現を検討することで悪性度分類や生物学的振る舞いとの関連がみられるかについて検討し、OCIAD2の肺癌に対するバイオマーカーとしての意義について検討することを目的とした。

(対象と方法)

まず肺腺癌細胞株(LC/ad2)のセルブロックを用いてOCIAD2、ミトコンドリアの二重蛍光免疫染色を行った。次に切除された肺腺癌126例を対象として免疫組織化学を行いOCIAD2発現と無病生存率、組織亜型などの臨床病理学的特徴の関連性について検討した。また腺癌以外についても15例を対象としてOCIAD2の免疫組織化学を行った。更に肺腺癌12例を対象とし、腫瘍部・非腫瘍部より抽出したtotal RNAを鋳型として得たcDNAに対しreal-time qRT-PCRを行った。一方、最終的に病理組織学的に原発性肺癌であると確定している106例の気管支洗浄液検体について液状化検体細胞診(LBC)(TACAS™)を作成し、OCIAD2の免疫細胞化学を行った。陰性コントロールとして、30例に対してOCIAD2免疫細胞化学を行った。

(結果)

蛍光免疫染色では、OCIAD2は胞体顆粒状の染色性を示し、ミトコンドリアの染色性とほぼ一致した。

免疫組織化学的に、正常肺組織では OCIAD2 の発現は殆どないか、あってもわずかであったが、肺腺癌の浸潤が進むにつれて OCIAD2 の発現が有意に上昇した。また OCIAD2 高発現群は有意に予後不良であった ($p=0.005$)。浸潤性肺腺癌のうち充実増殖型は他の組織型と比較して OCIAD2 発現が有意に低く、OCIAD2 の発現が予後に影響しなかった。腺癌以外では、15 例中 14 例に染色性が見られたが、腺癌に比較すると弱い染色性であった。また肺腺癌の浸潤とともに mRNA の発現は有意に上昇し、mRNA 発現と蛋白発現には相関性が見られた。気管支洗浄細胞診材料を用いた検討では、細胞判定基準陽性 52 例において 37 例で OCIAD2 が陽性となったが、細胞基準疑陽性例 13 例中 8 例、陰性例 41 例中 6 例においても OCIAD2 陽性細胞が認められた。陰性コントロールとして用いた 30 例では 2 例において免疫染色陽性となった。細胞診に OCIAD2 の免疫細胞化学を追加した際、感度が 49.1%から 62.3%と有意に上昇した ($p=0.036$)。

(考察)

本研究では OCIAD2 の発現は肺腺癌の浸潤に伴って亢進することが示され、充実型浸潤性肺腺癌を除く分化型腺癌において、その発現は予後不良因子となった。予後不良とされる充実型浸潤性肺腺癌では OCIAD2 の発現が有意に低く、充実型浸潤性肺腺癌では他の組織型と違った遺伝子発現パターンや腫瘍化の背景があると考えられた。肺では腺癌のみならず多様な組織型で OCIAD2 発現上昇がみられ、OCIAD2 は肺癌を検出する感度の良いバイオマーカーとなることが期待された。一方、診断率が低いことが問題視されている細胞診断に OCIAD2 の免疫細胞化学を追加することで感度が有意に上昇することが示された。疑陽性症例など癌が疑わしい症例においては OCIAD2 の免疫細胞化学が診断の一助となる可能性があるほか、スクリーニングの簡便化や短時間化、見落としの防止に繋がることを期待される。少数ながら疑陽性例も見られるため最終診断には形態像と合わせた判断が重要である。OCIAD2 の機能については未だ不明ではあるが、ミトコンドリアあるいは MAM にあることから、細胞死やエネルギー代謝などに関与している可能性がある。

審査の結果の要旨

(批評)

本論文は肺癌症例の臨床検体の検討から OCIAD2 の発現が充実型浸潤性肺腺癌を除く分化型腺癌において、予後不良因子となることを示した。また肺では腺癌のみならず多様な組織型で OCIAD2 発現上昇がみられ、OCIAD2 は肺癌を検出する感度の良いバイオマーカーとなることを示した。さらに、細胞診疑陽性症例など、癌が疑わしい症例においては OCIAD2 の免疫細胞化学が診断の一助となる可能性や、スクリーニングの簡便化や短時間化、見落としの防止に繋がる可能性を示した。これらの検討結果は、近い将来、肺癌診断技術の向上に繋がるものであり、非常に重要で価値の高いものである。

平成 26 年 12 月 18 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

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