

氏名	臺 知子		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 8671 号		
学位授与年月	平成 30年 3月 23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	肺腺癌のプロテオーム解析によって同定された NDRG1 の臨床病理学的検討		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	西山 博之
副査	筑波大学教授	博士（医学）	小田 竜也
副査	筑波大学准教授	医学博士	内田 和彦
副査	筑波大学助教	博士（医学）	渡邊 幸秀

論文の内容の要旨

臺知子氏の博士学位論文は、肺腺癌における悪性度を規定する蛋白を探索し、NDRG1の発現と臨床病理学的因子との関連を検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

（目的）

肺腺癌は日本における癌死の第一位を占める肺癌の中で最も頻度の高い組織型である。特に近年CT検診が普及し、多くの早期肺腺癌が発見されてきている。癌の早期発見・早期治療は効果的な癌対策といえるが、現状では早期発見した腺癌を内科的に治療するスタンダードプロトコールはなく、外科的に切除することが主流である。しかし数多く見つかる早期肺腺癌すべてを外科的に切除することは困難で、また経過観察可能な早期肺腺癌も少なからず存在することも事実である。そこで発見時に予後判定に用いられるような悪性度を規定する蛋白が存在すれば外科的治療を行うべき悪性度の高い症例を選別することが可能となる。本研究は、切除された早期肺腺癌症例から予後良好な上皮内腺癌症例と予後不良の浸潤性腺癌症例の発現蛋白をLC-MS/MSを用いて網羅的に比較検討することで、肺腺癌の悪性度を規定する蛋白を同定することを目的として行われている。

（対象と方法）

著者は、上皮内腺癌5例、微小浸潤性腺癌5例、及び浸潤性腺癌5例からレーザーマイクロダイセクションにより、癌組織を採取し蛋白抽出後、トリプシン消化、分画を行っている。LC-MS/MSで蛋白を同定し、Proteome Discovererで解析を行っている。同定された蛋白のうち、浸潤性腺癌での発現が上皮内腺癌より2倍以上高い蛋白について検討し、癌との関わりが多く報告されているNDRG1について肺腺癌184症例を用いて免疫組織化学染色を行っている。統計解析により臨床病理学的因子との関連を調べている。NDRG1はc-Mycとの関わりが報告されており、c-Mycの免疫組織化学染色を行いNDRG1との発現の相関が調べられた。

(結果)

著者は LC-MS/MS でプロテオーム解析を行ったところ、浸潤性腺癌での発現が上皮内腺癌より 2 倍以上高い蛋白を 12 個見出している。肺癌での関わりが報告されている NDRG1 について肺腺癌組織マイクロアレイを用いて免疫組織化学染色を行っている。184 症例中、94 症例で高発現が見られた。上皮内腺癌 2/19 (11%) 及び、微少浸潤性腺癌 0/10 (0%) において高発現の症例は少なかったが、浸潤性腺癌 82/135 (61%) では高発現症例が多く認められた。上皮内腺癌より浸潤性腺癌で高発現の症例が多かったことから、高発現群と低発現群の 2 群に分けて、全生存率を比較したところ、高発現群は有意に予後不良であった。さらに単変量解析で有意差が認められた臨床病理学的因子、および NDRG1 発現の多変量解析を行った。血管侵襲、リンパ管侵襲と共に NDRG1 発現は独立予後因子であることが示された。c-Myc の免疫組織化学染色では、NDRG1 発現との弱い相関を認めている。

(考察)

上記実験について著者の考察は以下である。プロテオーム解析で上皮内腺癌より浸潤性腺癌で 2 倍以上の発現があった蛋白にはこれまで肺癌において報告がないものも含まれており、今後検討が必要である。本研究では NDRG1 について上皮内腺癌より浸潤性腺癌で発現が高いことを免疫組織化学染色において確認した。NDRG1 の肺腺癌における免疫組織化学染色については、すでに報告があるが、臨床病理学的因子においては、年齢、性別、病期、喫煙歴についての解析のみであり、組織亜型や野口分類との相関についての報告はなかった。NDRG1 の高発現群は有意に予後不良であった。NDRG1 が低酸素状態及び HIF1 によって発現が亢進すること、肺腺癌において血管新生に関わっていることが報告されている。浸潤性腺癌は肺泡構造が癌細胞によって破壊されており、低酸素状態であることが推察される。従って、浸潤性腺癌の低酸素状態が NDRG1 の発現を上昇させ、血管新生の増殖を介して浸潤に関わっている可能性が考えられる。NDRG1 は c-Myc によって負に調節されているが、最近の研究では肺癌において NDRG1 が c-Myc の安定化に関わっているという報告があった。c-Myc の発現は NDRG1 と弱く相関していた。

審査の結果の要旨

(批評)

本論文は、肺腺癌組織を用い LC-MS/MS によるプロテオーム解析を行い、浸潤性腺癌での発現が上皮内腺癌より 2 倍以上高い蛋白の中から NDRG1 に着目し、組織亜型や野口分類との関連性を示した世界で初めての報告である。更に NDRG1 発現は血管侵襲、リンパ管侵襲と共に独立予後因子であることや c-Myc の免疫組織化学染色との相関が認められることを明らかにしている。今後他の発現変化している新規分子も同定しており、将来的な新規分子分類の確立へと繋がり得る新規性かつ独創性の高い研究成果であると考えられる。本研究結果は既にオンコロジー領域における一流誌に受理されており、学位論文として十分値し得ると判断した。

平成 30 年 2 月 28 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。