

氏 名	松岡 亮太
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	博甲第 8760 号
学位授与年月	平成 30年 4月 30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	肺腺癌におけるセルロプラスミン発現の解析
主 査	筑波大学教授 博士（医学） 関根 郁夫
副 査	筑波大学教授 医学博士 加藤 光保
副 査	筑波大学准教授 博士（医学） 森島 祐子
副 査	筑波大学講師 博士（医学） 菊池 慎二

論文の内容の要旨

松岡亮太氏の博士学位論文は、肺腺癌におけるセルロプラスミンの発現を解析することによって肺腺癌の成り立ちに迫るものであり、その要旨は以下のとおりである。

（目的）

肺腺癌は組織学的な多段階進行性を示し、それはWHO肺腺癌組織分類に反映されている。筑波大学診断病理科で行った先行研究によれば、肺腺癌のうち上皮内腺癌5例と浸潤性腺癌5例でcDNAマイクロアレイによるmRNA発現解析を行ったところ、セルロプラスミン遺伝子の発現が後者で高い結果であった（Shiba-Ishii A, et al. Int. J. Cancer 129: 2445- 2453, 2011）。そこで著者は、肺腺癌におけるセルロプラスミンの発現と臨床病理学的因子および予後との関連を検討した。

（方法）

まず著者は、不死化ヒト異型腺腫様過形成細胞株（PL16T）とヒト肺腺癌細胞株（H1650, HCC827, H1975）を用いて定量リアルタイムRT-PCRとウエスタンブロットを行い、セルロプラスミンmRNAと蛋白の発現を調べている。次に著者は、肺腺癌切除標本検体のうち上皮内腺癌3例、浸潤性肺腺癌16例において定量リアルタイムRT-PCRと免疫組織化学を、上皮内腺癌3例と浸潤性肺腺癌3例において定量リアルタイムRT-PCRとウエスタンブロットを行っている。さらに著者は、196例の肺腺癌切除検体でセルロプラスミンの免疫組織化学を行い、その染色性をH-scoreによって評価している。H-score中央値によりセルロプラスミン低発現群と高発現群の2群に分類し、臨床病理学的因子との関連を χ^2 検定で検討している。無再発生存期間の評価には、Kaplan-Meier法、Log-Rank検定、Cox比例ハザードモデルを用いた多変量解析を使っている。

（結果）

著者は、肺腺癌細胞株ではPL16TよりもセルロプラスミンmRNAおよび蛋白の発現が高いことを示している。さらにウエスタンブロット解析によって細胞株培養液中にセルロプラスミンが高濃度で存在したことを示しているが、これは肺腺癌細胞からセルロプラスミンが分泌されていることを示唆し

ている。著者は同様に、肺腺癌切除標本検体において上皮内腺癌よりも浸潤性肺腺癌でセルロプラスミン mRNA および蛋白の発現が高かったことを示している。

次に著者は、196 例の肺腺癌検体においてセルロプラスミン免疫組織化学を行って H-score を算出している。196 例を浸潤がほとんどない組織亜型 (adenocarcinoma in situ と minimally invasive adenocarcinoma)、浸潤を認める組織亜型 (lepidic adenocarcinoma) および浸潤が高度な組織亜型 (acinar adenocarcinoma、papillary adenocarcinoma と solid adenocarcinoma) に分けると、浸潤が高度になるにつれて H-score が高くなることが図示されている。さらに H-score の中央値である 80 をカットオフ値に設定し、196 例を高発現群 (H-score >80: 92 例) と低発現群 (H-score ≤80: 104 例) に分けて臨床病理学的因子との関連を調べている。高発現群は、浸潤が高度な組織亜型、進行が高度な病期 (III-IV 期)、T 因子 (T2-T4)、N 因子 (N1-N2) と関連していた。高発現群では低発現群に比べ有意に無再発生存期間が短く、多変量解析ではハザード比 1.64 (1.05-2.57)、 $p=0.03$ であった。

(考察)

著者は、本研究においてセルロプラスミンの発現が上皮内腺癌に比べ浸潤性肺腺癌で有意に高く、高発現群では低発現群に比べ無再発生存期間が短いことが多変量解析で示されたことは、セルロプラスミンが血管新生に関与するという報告や実験的に腫瘍細胞のセルロプラスミン発現を抑制すると腫瘍細胞の増殖が抑制されたという報告と一貫性を持っていると主張し、セルロプラスミンの発現が肺腺癌の進行に関与している可能性があるかと結んでいる。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究は肺腺癌臨床検体と肺腺癌細胞株を用いてセルロプラスミンの mRNA および蛋白発現と臨床病理学的因子および予後との関連を調べた初めての研究で、十分な内容を持っている。本研究の特徴は、組織形態に基づく肺腺癌の進展過程にしっかりと立脚して研究が為されていることで、他に類を見ない。さらに著者は、細胞株培養液中にセルロプラスミンが高濃度で存在したことから血清マーカーへの応用にも言及しているが、血清セルロプラスミンは炎症に伴って非特異的に上昇するので、臨床応用を試みるにはセルロプラスミンのアイソタイプや糖鎖抗原を調べるなど、今後の発展が期待される。

平成 30 年 2 月 27 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。