

| | |
|-------------|--|
| 氏 名(本 籍) | 中 ^{なか} 村 ^{むら} 靖 ^{やす} 司 ^し (茨 城 県) |
| 学 位 の 種 類 | 博 士 (医 学) |
| 学 位 記 番 号 | 博 甲 第 1,404 号 |
| 学位授与年月日 | 平成 7 年 3 月 23 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 5 条第 1 項該当 |
| 審 査 研 究 科 | 医 学 研 究 科 |
| 学 位 論 文 題 目 | 甲状腺疾患における c-myc 蛋白発現と細胞増殖・機能の関連性 —免疫組織化学的検索を中心に— |
| 主 査 | 筑波大学教授 医学博士 中 内 啓 光 |
| 副 査 | 筑波大学教授 医学博士 岡 戸 信 男 |
| 副 査 | 筑波大学教授 医学博士 三 輪 正 直 |
| 副 査 | 筑波大学教授 医学博士 山 下 亀次郎 |
| 副 査 | 筑波大学助教授 医学博士 相 吉 悠 治 |

論 文 の 要 旨

〈目的〉

これまで c-myc 蛋白は細胞核に局在し、遺伝子の転写・複製活性を調節することにより細胞増殖に関与すると考えられており、多くの悪性腫瘍でその発現の亢進が指摘されてきた。また、甲状腺癌は生命予後が良好で、その一因として増殖能が低いことが挙げられており、増殖能に関わる因子として c-myc 遺伝子の解析が、甲状腺外科材料を用いて散発的に行われている。しかしながら c-myc 蛋白に関する検討は乏しく、加えて甲状腺疾患組織を用いた解析において、増殖期にないと考えられる濾胞上皮細胞にも陽性像がみられることを見出してきた。この点において、甲状腺疾患組織における c-myc 蛋白の発現は細胞増殖だけでは一概に説明できないと考えられた。そこで、本論文は、甲状腺疾患組織で発現している c-myc 蛋白が細胞増殖制御以外の機能、具体的には濾胞上皮細胞における機能状態と関係を有しているか否かを明らかにすることを目的とした。

〈対象及び方法〉

(対象) 筑波大学附属病院での外科的切除甲状腺材料、ならびに剖検材料より非腫瘍性疾患として、腺腫様甲状腺腫21例、中毒性び慢性過形成20例、また、腫瘍性疾患として濾胞腺腫17例、乳頭癌19例、濾胞癌 5 例、未分化癌 5 例を選び出し、対象とした。

(方法)

1) 甲状腺疾患における c-myc 蛋白発現：ホルマリン固定パラフィン包埋標本を作成し、HE 染色を施し病理組織学的検索を行い、各疾患について病変部位別に細分するとともに、抗 c-myc 蛋白抗体を用いて免疫染色を施し、各々細胞核と細胞質における c-myc 蛋白陽性細胞率を算定した。同時に未固

定標本より細胞核ならびに細胞質分画に分けて蛋白を抽出し、各々の分画における発現 c-myc 蛋白を western 法を用いて解析した。

2) 甲状腺疾患における c-myc 蛋白と細胞増殖：通常標本について、抗増殖細胞核抗原 Ki-67抗体を用いて免疫染色を施し、増殖細胞率を算定するとともに細胞核ならびに細胞質 c-myc 蛋白陽性細胞率と比較検討し、c-myc 蛋白発現と増殖の関係を検討した。

3) 甲状腺疾患における c-myc 蛋白と濾胞上皮細胞の機能：通常標本について抗チログロブリン抗体ならびに抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体を用いて、免疫組織化学的に機能状態を評価するとともに、細胞核ならびに細胞質 c-myc 蛋白陽性細胞率と比較検討し、c-myc 蛋白発現と甲状腺ホルモンを中心とした濾胞上皮細胞の機能状態の関係を検討した。

〈結果〉

1) 甲状腺疾患における c-myc 蛋白発現：細胞核 c-myc 蛋白陽性像は未分化癌症例において高率に認められた。また、細胞質 c-myc 蛋白は腫瘍性疾患においては一概に高率にみられるとともに、非腫瘍性疾患である腺腫様甲状腺腫や中毒性び慢性過形成症例の過形成病巣に高率に認められた。加えて、western 法にて c-myc 蛋白の発現を細胞核・細胞質両分画において認めるとともに、一部症例の細胞質分画に明らかに分子量の異なる c-myc 蛋白を検出した。

2) 甲状腺疾患における c-myc 蛋白と細胞増殖：増殖細胞核抗原 Ki-67の発現を免疫組織化学的に検討した結果、未分化癌症例と濾胞癌症例で有意な高率を示した。細胞核ならびに細胞質 c-myc 蛋白陽性細胞率と Ki-67陽性細胞率の関係は、唯一、未分化癌症例において、細胞核発現 c-myc 蛋白との間に正の相関関係が見られたのみで、特に、細胞質に発現している c-myc 蛋白と細胞増殖との関係は認められなかった。

3) 甲状腺疾患における c-myc 蛋白と濾胞上皮細胞の機能：チログロブリン及び甲状腺ペルオキシダーゼは、非腫瘍性疾患の過形成病巣で高い発現がみられ、また、腫瘍性疾患では、未分化癌症例を除いて高い発現がみられた。また、c-myc 蛋白発現とチログロブリンならびに甲状腺ペルオキシダーゼ発現の関係は、特に、細胞質 c-myc 蛋白発現が両者に対して正の相関を示し、非腫瘍性疾患の過形成病巣において著名な相関がみられた。

〈考察〉

本研究において、甲状腺疾患組織では細胞核に発現している c-myc 蛋白はその一部が増殖に関与していることが、また、細胞質に発現している c-myc 蛋白は細胞増殖とは関係なく、むしろ、濾胞上皮細胞の機能に関わっている可能性があることが明らかになった。加えて、細胞質に発現している c-myc 蛋白の一部には、明確な分子量的変化が認められた。

これらのことより、甲状腺組織で発現している c-myc 蛋白は細胞増殖促進以外の機能を有していることが考えられ、また、特に細胞質で発現している c-myc 蛋白には alternative splicing 等の遺伝子転写制御ないしは protein processing の変化の存在が推察される。

審 査 の 要 旨

これまで c-myc 遺伝子ないし c-myc 蛋白は、細胞増殖における遺伝子転写ならびに複製活性の制御の面で、種々の癌腫において検討されてきた。しかしながら、その組織内発現様式の検討は少なく、また、細胞質に局在している c-myc 蛋白についての検討は皆無であった。本論文は、非腫瘍性疾患を含めた甲状腺組織を用い、c-myc 蛋白の発現を組織型のみならず組織内病変部位ならびに細胞核、細胞質にわけて検討し、加えて細胞増殖ならびに甲状腺ホルモン合成系との関連を系統的に検討した結果、甲状腺組織で発現が認められた c-myc 蛋白の大部分が細胞増殖とは関連のないことを立証した。さらに、細胞質に c-myc 蛋白が発現していること、また、その一部に質的变化がみられることを明らかにした。本研究は免疫組織化学的手法が主であり、特に細胞増殖以外の機能に関する検討において他の手法を用いての解析が待たれるが、c-myc 蛋白の機能に関して、その分子変化を含めて新たな研究の先鞭をつけたものとして評価したい。

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。