

学位論文内容の要旨

| 論文提出者氏名 | 論文審査担当者 |
|--|---|
| 関 順 彦 | 主 査 教 授 花 房 俊 昭 副 査 教 授 谷 川 允 彦 副 査 教 授 芝 山 雄 老 副 査 教 授 森 浩 志 副 査 教 授 檜 林 勇 |
| 主論文題名 Expression of eukaryotic initiation factor 4E in atypical adenomatous hyperplasia and adenocarcinoma of the human peripheral lung (ヒト末梢肺野発生の異型腺腫様過形成と腺癌における真核細胞の翻訳開始因子 eIF4E の発現意義) | |
| 学位論文内容の要旨 | |
| <p>《研究目的》</p> <p>真核細胞の遺伝子発現は、転写、RNA プロセッシング、核から細胞質への mRNA の移行、翻訳、RNA 分解といった過程で制御を受け、これらの遺伝子発現過程が巧緻に制御されることにより正常な細胞増殖が行われる。逆に、これらの過程に破綻が生じると細胞機能の異常を来し、異常な細胞増殖や細胞死を惹起する。近年、これらの過程の中でもとりわけ翻訳制御の異常が細胞増殖や細胞死と密接に関連することが報告されてきた。</p> <p>プロトオンコジーン eIF4E は mRNA5' 末端の 7mGTP に結合し、他の翻訳開始因子と共役して翻訳過程を制御する。eIF4E 分子は他の翻訳開始因子より相対的に少量であることから、翻訳過程における律速因子とされる。eIF4E を過剰発現させると、非選択的蛋白合成が亢進するだけでなく、選択的にオンコジーン、プロトオンコジーン(c-myc など)、増殖因子(VEGF、FGF-2 など)、増殖促進因子(cyclin D1 など)の蛋白合成が亢進し、細胞機能の異常を来す。その結果、異常な細胞増殖や形質転換が惹起され、癌化を来す。ヒトでは、これまで乳癌、頭頸部癌、膀胱癌、大腸癌などで eIF4E の過剰発現が報告され予後や悪性度との相関が報告されているが、肺癌で詳細な検討を行った報告はない。</p> <p>そこで本研究では、ヒト末梢肺野発生の異型腺腫様過形成と腺癌における eIF4E の発現意義について検討を行った。</p> <p>《材料および方法》</p> <p>1999年1月から2001年7月までに手術を施行した末梢肺野発生の異型腺腫様過形成と病理病期 IA 期の腺癌を対象とし、全 111 名(143 病変)のパラフィン切片につきマウスモノクローナル抗 eIF4E 抗体を用いて免疫組織染色した。このうち 43 名(51 病変)についてはタンパク抽出後、同抗体でウェスタンブロッティングを施行した。eIF4E の染色強度は、腫瘍細胞(正常気管支上皮と同程度の強度を+2として+1から+3に分類)と腫瘍間質細胞(間質部リンパ球と同程度の強度を+2として0から+3に分類)に分けて判定した。</p> <p>組織亜型は第 3 版 WHO 分類に従い、異型腺腫様過形成(AAH)、限局型細気管支肺胞上皮癌(BAC)、混合型腺癌(BAC成分が豊富な浸潤癌;early MX、BAC成分の乏しい浸潤癌;overt MX)に分類した。</p> <p>《結果》</p> <p>免疫染色を施行した 143 病変の組織亜型は AAH31 例、BAC38 例、early MX43 例、overt MX31 例であった。腫瘍細胞と間質細胞における染色強度は、両者ともこの組織亜型順に上昇し、組織学的悪性度と有意に相関した(Spearman 順位相関検定;各 $p=0.63$, $p<0.001$, $\rho=0.62$, $p<0.001$)。また、腫瘍細胞の染色強度は間質細胞の染色強度と有意に相関した(Spearman 順位相関検定;$p=0.70$,</p> | |

p<0.01)。

ウェスタンブロットリングを施行した 51 病変の組織亜型は、AAH2 例、BAC11 例、earlyMX18 例、overt MX20 例であった。腫瘍組織における eIF4E の発現量は、正常肺の 1.2 倍から 7.7 倍までこの組織亜型順に増加し、組織学的悪性度と有意に相関した (Spearman 順位相関検定; $\rho=0.48$, $p<0.05$)。

腫瘍細胞と間質細胞における eIF4E の発現量は、年齢、性別、喫煙、腫瘍径と共に、それぞれ独立した有意な組織学的悪性度予測因子であった (重回帰分析; 各 $p<0.01$)。

《 考察 》

今回の検討で、eIF4E 発現強度はヒト末梢型肺腺癌およびその前癌病変である AAH において組織学的悪性度と有意に相関することが示された。また、多変量解析で腫瘍細胞と間質細胞の eIF4E 発現量がそれぞれ独立した有意な組織学的悪性度予測因子であることも示された。

これまでのところ、乳癌や膀胱癌では上皮内癌から浸潤癌へと浸潤度が進行するにつれ eIF4E 発現量が増加すると報告されている。また、大腸癌における報告では、正常大腸粘膜と比較し、腺腫様ポリープ、腺癌と組織学的悪性度が進行するにつれ eIF4E 発現が増加することが示されており、eIF4E が腺腫様ポリープから大腸癌への進展過程に関与する可能性が示唆されている。

現在、末梢型肺腺癌は浸潤前病変 (AAH) から非浸潤病変 (BAC) を経て浸潤病変 (early MX → overt MX) に至ると解釈されている。今回の検討で腫瘍の eIF4E 発現量がこの組織亜型順に増加していたことは、末梢型肺腺癌においても eIF4E が癌の浸潤過程に関与する可能性が示唆された。

一方、腫瘍細胞と間質細胞は互いに正のフィードバックをかけながら組織学的悪性度を進行させる可能性が報告されており、今回両者で eIF4E 発現と癌の悪性度が有意な相関を示したことより、末梢型肺腺癌においても腫瘍細胞と間質細胞が互いに正のフィードバックをかけながら組織学的悪性度を進行させていることが示唆された。

《 結論 》

末梢型肺腺癌の組織学的進展過程には eIF4E が関与している。

審査結果の要旨および担当者

| | | | |
|--|---|----|-------|
| 報告番号 | 乙 第974号 | 氏名 | 関 順 彦 |
| 論文審査担当者 | 主査 教授 花 房 俊 昭 副査 教授 谷 川 允 彦 副査 教授 芝 山 雄 老 副査 教授 森 浩 志 副査 教授 檜 林 勇 | | |
| 主論文題名 | | | |
| <p>Expression of eukaryotic initiation factor 4E in atypical adenomatous hyperplasia and adenocarcinoma of the human peripheral lung (ヒト末梢肺野発生の異型腺腫様過形成と腺癌における真核細胞の翻訳開始因子 eIF4E の発現意義)</p> | | | |
| 論文審査結果の要旨 | | | |
| <p>現在、わが国では肺癌死亡率がすべての悪性腫瘍の中で第1位となっており、優れた治療法の開発が急務である。そのためには肺癌の発癌および進展のメカニズムを解明し、その制御を可能にすることが必要となる。</p> <p>申請者は、本研究において、転写、RNA プロセッシング、核から細胞質への mRNA の移行、翻訳、RNA 分解といった真核細胞の遺伝子発現過程の中でも特に翻訳制御の異常に着目し、肺腺癌において前癌病変である異型腺腫様過形成(AAH)、限局型細気管支肺胞上皮癌(BAC)、混合型腺癌(early MX, overt MX)における翻訳開始因子 eIF4E の発現を検討して、以下の結果を得ている。</p> <p>(1) 免疫染色を施行した 143 病変(AAH 31 例、BAC 38 例、early MX 43 例、overt MX 31 例)において、腫瘍細胞と間質細胞における eIF4E の染色強度は、両者ともこの組織型順に上昇し、組織学的悪性度と有意に相関した。</p> <p>(2) 腫瘍細胞の染色強度は間質細胞の染色強度と有意に相関した。</p> <p>(3) ウェスタンブロッティングを施行した 51 病変(AAH 2 例、BAC 11 例、early MX 18 例、overt MX 20 例)において、腫瘍組織における eIF4E の発現量は、正常肺の 1.2 倍から 7.7 倍までこの組織型順に増加し、組織学的悪性度と有意に相関した。</p> <p>(4) 腫瘍細胞と間質細胞の eIF4E 発現は、年齢、性別、喫煙、腫瘍径と共に、それぞれ独立した有意な組織学的悪性度予測因子であった。</p> <p>これらの結果より、申請者は、肺腺癌において翻訳制御の異常は前癌病変の状態から始まっており、肺腺癌の組織学的進展過程には eIF4E が関与している、との結論に達している。</p> <p>本研究により、肺腺癌の前癌状態で既に eIF4E が過剰発現していることが示された点は、eIF4E が新しい発癌予防のターゲットになりうる可能性を示唆するものである。また、肺腺癌の悪性度に eIF4E が関与していることが示された点は、eIF4E が新しい分子標的治療のターゲットになりうる可能性を示唆するものであり、本研究の臨床的意義は大きいと考えられる。</p> <p>以上により、本論文は本学学位規定第3条第2項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌) Clinical Cancer Research 8: 3046-3053, 2002</p> | | | |