

## 学位論文の内容の要旨

専攻	医学	部門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	
学籍番号	16D719	氏名	中野 貴之
論文題目	Overexpression of Antiapoptotic MCL-1 Predicts Worse Overall Survival of Patients With Non-small Cell Lung Cancer.		
(論文要旨)			
<p>【目的】アポトーシスは高度に制御された細胞の死で、発生過程での形態形成のみならず、細胞数を制御し、損傷を受けた細胞を除去する過程で働き、癌の抑制に重要な役割を果たしている。アポトーシスには、外因経路と内因経路の2種類があり、アポトーシスの内因経路には致死因子のような外部シグナルを必要とせず、DNAの損傷や酸化ストレスのような細胞内部からの刺激によって、内因経路によるアポトーシスがミトコンドリア外膜に作用する B-cell lymphoma-2 (BCL-2)ファミリータンパク質を介して誘導される。最近、いくつかの癌腫において、BCL-2ファミリーのメンバーのうち、抗アポトーシスファミリーの一つである Myeloid cell leukemia-1 (MCL-1)が、癌の化学療法の耐性に関連することや、いくつかの癌腫の癌細胞の生存に関連することが報告されているが、肺癌での検討の報告はまだなされていない。今回、非小細胞肺癌における MCL-1 の発現を調べ、肺癌においても評価することは意義があることと考え本研究を実施する。</p> <p>【方法】本研究は香川大学医学部倫理委員会 (2019-090) にて承認を得た。当科にて術前療法なく 2010 年 6 月 1 日から 2013 年 12 月 31 日に施行された非小細胞肺癌手術例で、完全切除であった 80 症例を対象とした。MCL-1 の発現と Ki-67 増殖指数 (Ki-67 index) は免疫組織化学法により蛋白発現を評価した。さらに TUNEL 法によるアポトーシス指数 (AI) も評価し、それらの結果に臨床的検討を加えた。</p> <p>【結果】(1) MCL-1 の腫瘍内発現は中央値 26.8%であった。ROC 曲線で解析し MCL-1 の腫瘍内発現 30% を cut off 値とし (Figure 1.)、それより高値のものを MCL-1 陽性、低値のものを MCL-1 陰性と評価した。36 例/80 例 (45.0%) で MCL-1 陽性と判定した。(2) AI は MCL-1 陽性 <math>2.2 \pm 3.6\%</math>、MCL-1 陰性 <math>5.2 \pm 7.9\%</math> と有意な関連は認められなかった (<math>p=0.1080</math> (Figure 2A))。Ki-67 index は MCL-1 陽性が MCL-1 陰性と比べて有意に高かった (<math>18.0\% \text{ vs. } 3.0\%</math>; <math>p&lt;0.001</math> (Figure 2B.)) (3) 5 年生存率は MCL-1 陽性 68.3%、MCL-1 陰性 93.1% と MCL-1 陽性で有意に予後不良であった (<math>p=0.0057</math>)。MCL-1 の発現は、単変量解析でハザード比 (HR) = 5.041, <math>p=0.0013</math>、多変量解析で HR = 3.983, <math>p=0.0411</math> と予後因子であることが分かった。</p> <p>【考察】非小細胞肺癌における腫瘍内 MCL-1 の発現は、AI と逆相関し、Ki-67 index と正相関であった。非小細胞肺癌における腫瘍内 MCL-1 発現は予後因子であり、治療の指標になる可能性がある。</p>			

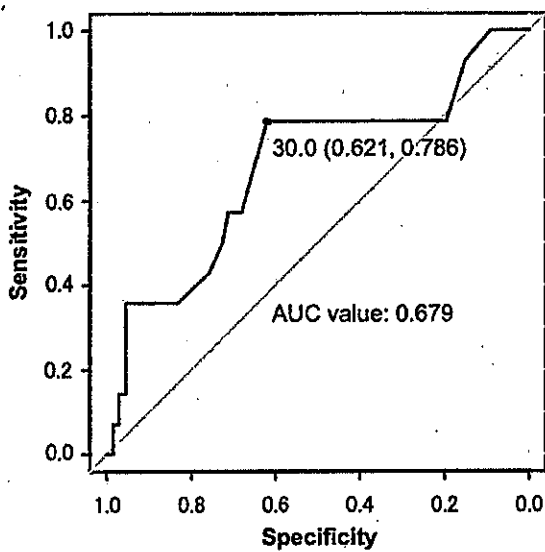


Figure 1.

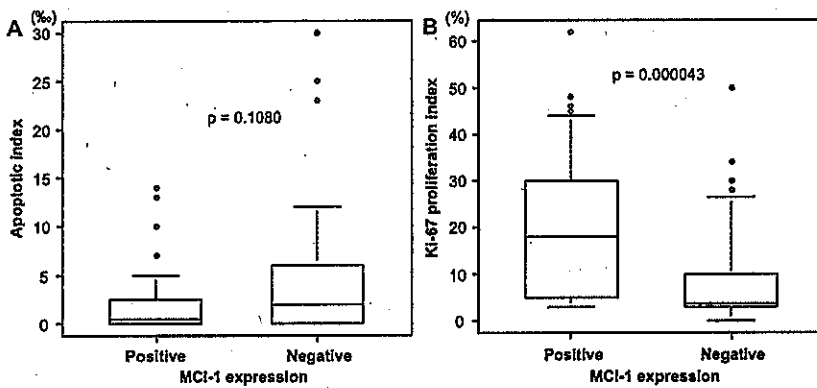


Figure 2.

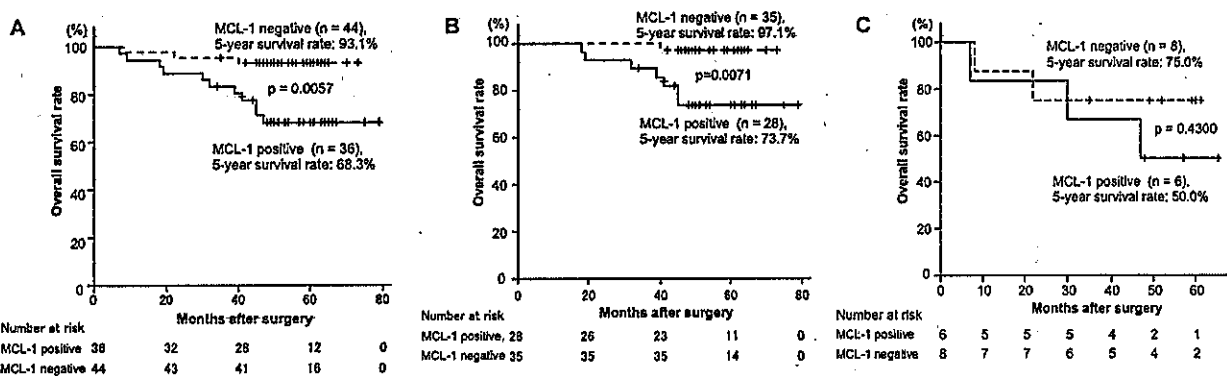


Figure 3.

掲載誌名	Anticancer Research			第 40 卷, 第 2 号
(公表予定) 掲載年月	2020年 2月	出版社(等)名	HighWire Press	
Peer Review	有			

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。