

学位論文審査の結果の要旨

令和 2 年 5 月 14 日

審査委員	主 査	松田 陽子		
	副主査	鈴木 康之		
	副主査	上野 正穂		
願 出 者	専攻	医学	部門	
	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.			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格	<input type="radio"/> 不合格	(該当するものを○で囲むこと。)	
<p>[要 旨]</p> <p>【目的】アポトーシスは高度に制御された細胞の死で、癌の抑制に重要な役割を果たしている。アポトーシスの内因経路は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。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 $2.2 \pm 3.6\%$、MCL-1 陰性 $5.2 \pm 7.9\%$ と有意な関連は認められなかった ($p=0.1080$ (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 (18.0% vs. 3.0%; $p<0.001$ (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 ($p=0.0057$)。MCL-1 の発現は、単変量解析でハザード比 (HR)=5.041, $p=0.0013$、多変量解析で HR=3.983, $p=0.0411$ 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>				

本研究に関する学位論文審査委員会は令和2年5月14日に行われた。

本研究は非小細胞肺癌において抗アポトーシス因子のMCL-1の腫瘍内発現が、腫瘍増殖 (Ki-67 index) と正相関し、非小細胞肺癌患者の予後因子であることを指摘したもので、結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果は、非小細胞肺癌における抗アポトーシス因子MCL-1の腫瘍内発現と腫瘍増殖との関係、ならびに腫瘍細胞におけるアポトーシスの検討において意義があり、学術的価値が高い。委員会の合議により、本論文は博士 (医学) の学位論文に十分値するものと判定した。

審査においては、

1. MCL-1の腫瘍内発現とKi-67 indexに関連がある機序について
2. MCL-1の腫瘍内発現と無再発生存期間との関係について
3. EGFR mutationなどのその他のバイオマーカーとの関連について
4. 腫瘍内のネクロシスとアポトーシスの評価 (免疫二重染色、三重染色などでの評価) について
5. 対象として術前療法を除外しているが、術前療法実施症例でのMCL-1の検討について
6. Caspase-3などの発現の検討について

などについて多数の質問が行われた。申請者はいずれにも明確に応答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

掲 載 誌 名	Anticancer Research 第 40 卷, 第 2 号		
(公表予定) 掲 載 年 月	令和 2 年 1 月	出版社 (等) 名	HighWire Press

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。