




学位論文審査の結果の要旨

令和 6年 1月 16日

審査委員	主 査	上野 正樹		
	副 主 査	岡野 圭一		
	副 主 査	村尾 孝規		
願 出 者	専攻	医学	部門	(平成27年度以前入学者のみ記入)
	学籍 番号	20D705	氏名	木村 なの
論 文 題 目	(Pro)renin receptor down-regulation is associated with a higher risk of recurrence in lung adenocarcinoma			
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。)

[要 旨]

1. 背景

(プロ)レニン受容体 [(P)RR] は、心血管疾患や腎疾患だけでなく、腫瘍形成にも関与している。(P)RRはレニン-アンジオテンシン系とは無関係に、Wnt/ β -カテニンシグナル伝達経路の活性化に寄与している。(P)RRが大腸癌や乳癌、膵管癌、膠芽腫などの様々な腫瘍性病変で発現していることが知られている、肺癌における(P)RRの発現とその臨床的影響は不明なままである。本研究は、非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者における(P)RR発現と肺癌の臨床病理学的因子の相関を検討した。

2. 方法

1999年4月1日から2016年12月31日の間に香川大学で、肺部分切除もしくは肺葉切除術以上を受けた治療歴のない肺腺癌および肺扁平上皮癌患者を検討した。2021年WHO肺がん分類に従って組織型および肺腺癌のグレード分類を行った。腺癌においては高悪性度成分 (充実型、微小乳頭型、篩状型または複雑腺系型) が腫瘍の5%以上に認められる場合に、高悪性度成分が存在すると評価した。

対象患者のホルマリン固定後のパラフィンブロックより組織マイクロアレイを作製し、免疫組織化学的に(P)RRと β -カテニンの発現を調べた。最終的に913人のデータを用いて解析を行った。(P)RRは腫瘍細胞における細胞質の発現を0 (発現なし)、1 (軽度発現)、2 (中間的発現)、3 (強力発現) で評価し、スコア化した。スコアが中央値以上の場合を陽性と判定した。 β -カテニンは腫瘍細胞の核内発現の有無を評価した。

3. 結果

腺癌において、(P)RR陰性腺癌において経気腔進展 (STAS) がより多くみられ ($p=0.019$)、高悪

性度成分もより多く観察された ($p=0.002$)。5年無再発率 (RFP) は (P)RR陰性患者で有意に低かったが (陰性: 68%, 陽性: 80%; $p=0.001$)、5年全生存率 (OS) では有意差はみられなかった (陰性: 80%, 陽性: 84%; $p=0.064$)。 (P)RR陽性腺癌では、 β -カテニンの核内発現が再発リスクの高さと関連していた ($p=0.001$)。また、Grade 3の肺腺癌においても同様に (P)RRのダウンレギュレーションは高い再発リスクと関連していた ($p=0.026$)。多変量解析の結果、 (P)RRのダウンレギュレーションは再発における独立した予測因子であった (ハザード比 = 0.64, $p=0.031$)。

扁平上皮癌では、 (P)RR陽性扁平上皮癌において β -カテニンの核内発現がより多くみられた ($p=0.003$)。病理学的病期と (P)RRに関連がみられたが ($p=0.012$)、5年RFPおよび5年OSに有意差はみられなかった。

4. 考察

肺腺癌において (P)RRのダウンレギュレーションは高い再発リスクと関連しており、高悪性度成分を有する肺腺癌においても高い再発リスクと関連していた。これらの結果は、大腸癌や浸潤性尿路上皮癌などの他の癌腫とは異なっており、肺腺癌と他の癌腫とでは治療標的として (P)RRを用いる場合には注意が必要である。

本研究に関する学位論文審査委員会は令和6年1月16日に行われた。

本研究は肺腺癌において (P)RRのダウンレギュレーションが高い再発リスクと関連していることを指摘したもので、結果に対する十分な考察がなされている。本研究で得られた成果は、 (P)RRの癌に対する臨床的意義を解析する点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断した。

審査においては

1. (P)RRの免疫組織化学的検討の評価における基準に関して
2. (P)RRの染色強度で分類した理由
3. (P)RRの発現強度と β -カテニンの発現に関する検討
4. 免疫組織化学的検討で、soluble (P)RRと活性型 (P)RRとの区別ができるのか
5. 肺腺癌においてSTASと (P)RRの関連に関する考察
6. 血中 (P)RRを測定する方法があるのか
7. 既報の報告との結果との違いに関する仮説
8. 癌腫によって活性化されるシグナル伝達経路の違いに関して

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 43 卷, 第 12 号		
(公表予定) 掲載年月	2023年 12月	出版社 (等) 名	International Institute of Anticancer Research

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。