

学位論文審査の結果の要旨

平成 27 年 2 月 26 日

審査委員	主査	合井田 克己 (印)	
	副主査	上野 正穂 (印)	
	副主査	鈴木 康之 (印)	
願出者	専攻	機能構築医学	部門 臓器制御・移植学
	学籍番号	11D706	氏名 新居和人
論文題目	Overexpression of G protein-coupled receptor 87 correlates with poorer tumor differentiation and higher tumor proliferation in non-small-cell lung cancer		
学位論文の審査結果	<input checked="" type="checkbox"/> 合格	<input type="checkbox"/> 不合格	(該当するものを○で囲むこと。)

〔要旨〕

【目的】肺癌は予後不良の疾患であり、腫瘍関連死の最も多い原因の1つである。最近では、特有の遺伝子変異 (EGFR、ALK 等) をターゲットとした個別化治療が肺癌の化学療法を中心と成りつつある。分子標的治療薬に代表される新たな治療法の開発が目覚ましく進んでいるものの、肺癌における予後改善の効果はまだ十分ではなく、新たな治療標的因子の同定は急務である。

GPR87 は G 蛋白共役型受容体 (G protein-coupled receptor: GPCR) の一つである。また、GPCR は創薬のターゲットとしても注目を集める受容体である。近年、GPR87 の過剰発現が肺癌、子宮頸癌、膀胱癌等において報告され、癌の進行に関与することが指摘されている。しかしながら、GPR87 の機能に関しては十分に解明されていない。今回、我々は臨床検体を用いて非小細胞肺癌における GPR87 腫瘍内発現の臨床意義ならびに予後検討を行った。

【方法】1999年6月から2004年7月の間に、当教室にて外科的切除を行った非小細胞肺癌 123 症例 (腺癌: 58 例、扁平上皮癌: 53 例、その他 12 例) を対象とした。パラフィン標本切片を用い、免疫組織学的手法 (ABC 法) により、GPR87 ポリクローナル抗体にてその腫瘍内発現を評価し、更に、Ki-67 増殖指数を用い腫瘍増殖能も評価した。また、TUNEL 法にて腫瘍のアポトーシスも併せて評価した。GPR87 の評価には H-score を用い、カットオフ値を 50 (中央値) とした。

【結果】(1)分布：非小細胞肺癌において、GPR87 陽性腫瘍は63例(51.2%)であった。組織型別にみると、GPR87 陽性腫瘍は腺癌より扁平上皮癌に有意に多く認められた(62.3% vs 43.1%, $P=0.044$)。また、分化度別にみると、高分化群より低・中分化群に有意に多くみられた($P=0.029$)。(2)腫瘍増殖能・アポトーシスとの関連：GPR87 陽性腫瘍では GPR87 陰性腫瘍と比べ、Ki-67 増殖指数が有意に高かった(57.0% vs 40.0%, $p=0.002$)。一方、GPR87 陽性腫瘍と陰性腫瘍との間にアポトーシス指数の違いは見られなかった。(3)予後検討：GPR87 陽性腫瘍患者の生存期間は、GPR87 陰性腫瘍患者と比較し有意に不良であった($p=0.029$)。特に GPR87 陽性の腺癌患者の生存期間は、GPR87 陰性の腺癌患者に比べて、有意に不良であった($P=0.024$)。扁平上皮癌においては、GPR87 の発現と生存期間に有意な差はみられなかった。多変量解析により、非小細胞肺癌患者における GPR87 の発現は、腫瘍の大きさやリンパ節転移の有無と共に、独立した予後因子であることを証明できた(Hazard ratio=2.053; $P=0.018$)。

【考察】非小細胞肺癌における GPR87 の過剰発現は、腫瘍の増殖を促進し、非小細胞肺癌の進行に関与するものと推察された。また GPR87 発現の有無は、生存期間で有意差を認め、予後に影響を与える因子の可能性が示唆され、また独立した予後不良因子であった。GPR87 は非小細胞肺癌における遺伝子治療の標的因子になる可能性が示唆された。

本研究に関する学位論文審査委員会は平成27年2月23日に行われた。

本研究は、肺癌におけるGPR87との臨床意義について検討を行ったものであり、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、多数の臨床検体を用いて基礎的な考察を実際に検証したところであり、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. GPR87の機能を解析した論文はあるか?
2. 肺癌に有意に発現している他のGPCRはあるのか?
3. p53に関しての検討は行っているのか?
4. カットオフ値を50に設定した根拠は?
5. 腺扁平上皮癌で、GPR87の発現の腺癌成分と扁平上皮成分での偏りはなかったか?

などについての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	Molecular and Clinical Oncology	第 2巻, 第 4号
(公表予定) 掲載年月	2014年 7月	出版社(等)名 Spandidos publications

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。