

学位論文の内容の要旨

専攻	分子情報制御医学	部門	分子腫瘍学
学籍番号	11D733	氏名	岸 宗佑
論文題目	Significance of the progesterone receptor and epidermal growth factor receptor, but not the estrogen receptor, in chemically induced lung carcinogenesis in female A/J mice		
(論文要旨)			
<p>【はじめに】 当教室では、マウスの中でも、特に肺発癌に対して高感受性であるA/Jマウスを用いた様々な肺発癌研究を行っている。特にA/Jマウスでは、雄性マウスと比べて雌性マウスの方が肺腫瘍の感受性が高いことも報告している。性差による肺発癌の違いから、性ホルモンとの関連が示唆されるが、メカニズムや肺発癌と女性ホルモンとの関連は解明されていない。今回、化学発癌剤として用いた、タバコ特有 N-ニトロソアミンである4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) は、タバコ関連肺癌に重要な役割を担うと考えられている。また、NNK はげっ歯類に対しても強い肺発癌性を有し、ヒトの腺系肺腫瘍に形態学的に類似した bronchiolo-alveolar hyperplasia (hyperplasia), adenoma, carcinoma in adenoma, adenocarcinoma の肺発癌過程を誘発する。よって、adenoma-carcinoma sequence としての肺発癌モデルとして確立した実験系である。本研究の目的は、その各肺発癌段階における女性ホルモン受容体の発現と、その他の腫瘍増大因子との関連を明らかにすることである。</p>			
<p>【方法】 7週令の雌性A/Jマウス、20匹にNNK(2 mg/mouse)を腹腔内投与し、52週後にマウスを麻酔下にて屠殺剖検し、採取した肺は10%中性緩衝ホルマリンを注入・固定した後、実体顕微鏡下で肺の結節性病変数を計測した。さらに、結節性病変を中心に切り出し、パラフィン包埋後、HE染色スライドを作製し、病理組織学的評価を実施した。病変部の女性ホルモン関連因子として、estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR)を、そして腫瘍増大因子として epidermal growth factor receptor (EGFR), proliferating cell nuclear antigen (PCNA) をそれぞれの抗体を用いて、免疫染色を行って検討した。病変部の評価にあたっては、HE標本を含め、作成した全ての標本で同一の腫瘍が鏡検可能な結節のみを対象とした。HE標本を用いて、各病変の最大径を計測し、免疫染色での陽性率 (labeling index) は1結節あたり少なくとも、1000個以上の細胞をカウントして判定し、それぞれの陽性率や病変の最大径の相関性を比較検討した。</p>			

【結果】

52週まで生存した19マウスの全ての肺で腫瘍性病変が発生し、そのうち adenoma は19/19、carcinoma in adenoma は12/19、adenocarcinoma 18/19 に認めた。Adenoma, carcinoma in adenoma, adenocarcinoma それぞれにおける5因子（腫瘍径、EGFR, ER, PR, PCNA 陽性率）について相互の相関性について、Spearman's rank test を用いて統計学的に比較検討した。Adenoma では、腫瘍径とPCNA のみ相関が見られるのみであったが、carcinoma in adenoma の carcinoma 成分では、腫瘍径とPCNA に加えて、EGFRとPR に相関が見られた。Adenocarcinoma では、同様に、EGFRとPR に相関が見られたことに加えて、EGFRとPCNA、腫瘍径とEGFR、腫瘍径とPR に相関が見られた。

【結論】

本研究から、雌性A/Jマウスを用いたNNK誘発肺発癌過程において、adenoma から adenocarcinoma への組織学的な細胞構築の変化と、各種のレセプター発現の相関に相違があることが示された。Adenoma では腫瘍径とPCNA に相関が見られるのみで、PR とその他の因子とは相関が認められなかった。Carcinoma in adenoma の carcinoma 成分や adenocarcinoma の悪性病変では、EGFR とPR の発現に相関が見られ、adenocarcinoma では腫瘍径とPR の発現に有意な相関が認められた。一方、ER は、その他の因子と相関が認められず、いずれの組織型においてもほぼ同様な発現率であった。

以上より、NNK 誘発マウス肺発癌過程においては、発癌の各段階で各種レセプターの発現に差が認められること、特に PR の発現が発癌の悪性化に寄与していることが示唆された。

掲載誌名	ONCOLOGY LETTERS 第8巻、第6号		
(公表予定) 掲載年月	2014年 9月	出版社(等)名	Spandidos Publications Ltd.
Peer Review	有		無

(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。