

学位論文審査の結果の要旨

平成 27 年 1 月 20 日

審査委員	主査	上野 正樹 (印)		
	副主査	中村 隆範 (印)		
	副主査	坂東 修二 (印)		
願出者	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			
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〕

【はじめに】  
 近年、女性肺腺癌の増加が報告されている。当教室では、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が、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物質で、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。

【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、肺を10%中性緩衝ホルマリンで固定後、実体顕微鏡下で結節性病変数を計測した。病理組織学的評価として、HE標本に加えて、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) の免疫染色標本をそれぞれ連続切片で作成し、検討した。

【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。

本研究に関する学位論文審査委員会は平成27年1月16日に行われた。

本研究は、雌性マウスの肺における腺系腫瘍の発癌プロセスに、PRの発現が関与していることを示唆したものであり、さらに悪性腫瘍でのPRとEGFRとの関連も示している。結果に対する十分な考察もなされており、本研究で得られた成果は肺腺癌とホルモン受容体との関連を考える上で意義があり、学術的価値が高い。本審査委員会では全員一致して、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. 実験動物の数を増やすことについての提案
2. PCNA と Ki67 の違い
3. Apoptosis の低下があるのか
4. PR 阻害剤の投与をNNK誘発肺腺癌モデルに行うことの提案
5. Kras mutation dominant でも肺腺癌が起きるのか
6. PR の陽性部位が悪性病変の辺縁部に多く局在していることについて
7. 陽性細胞の陽性度合いによるカウント方法について
8. PCNA を用いた理由

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	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.

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。