

論文内容の要旨

論文題目 肺腺癌における S100 タンパク発現の臨床的・病理学的検討

指導教官 深山正久教授

東京大学大学院医学系研究科

平成12年4月入学

医学博士課程

病因病理学専攻

氏名 松原 大祐

本邦では、現在、肺がんの死亡数のがん死の 1/6 を占めるに至り、なかでも肺腺癌の増加が広く報告されている。肺腺癌は難治性で予後の悪い疾患であり、新たな治療戦略として分子標的治療の研究が大規模に進められている。S100 タンパク質も将来、そうした分子治療の標的として有望視されている。

S100 family タンパク質 16 種類 (S100A1、S100A2、S100A3、S100A4、S100A5、S100A6、S100A7、S100A8、S100A9、S100A10、S100A11、S100A12、S100A13、S100A14、S100B、S100P) について、いわばスクリーニングとしてオリゴヌクレオチドアレイ解析を用いて肺の正常上皮細胞株 (SAEC) と肺腺癌細胞株 7 種類 (A549、H23、H522、H1395、H1648、H2009、H2347) におけるこれら S100 タンパク質の発現を比較した。その結果、正常と癌で発現に違いが認められた S100A2、S100A4、S100P が選出された。

この結果をもとに、S100A2、S100A4 に注目し、また、S100A4 と同様に癌の浸潤、転移に関わるとされている S100A6 を含めた 3 つの S100 タンパク質 (S100A2、S100A4、S100A6) について、あらたに正常気管支上皮細胞 2 種類 (NHBE、SAEC) と肺腺癌細胞株 9 種類 (LC-2ad、ABC1、A549、H460、HLC1、H1299、PC3、VMRC-LCD、RERF-LC-KJ) を用いて定量的 RT-PCR

や Western Blot を行い発現レベルを比較した。その結果、S100A2 については正常気管支上皮では高発現を示し、腺癌細胞では発現が低かった。一方、S100A4 は正常気管支上皮では発現が低かったのに対し、癌で高発現が認められた。S100A6 には明らかな傾向は認められなかった。

また、駒込病院の肺腺癌外科的切除例 93 例について、免疫組織化学的に S100A2、S100A4、S100A6 の発現と生命予後との関係を調べたところ、S100A4 強陽性例は、弱陽性ないし陰性例に比べ予後不良であり、一方、S100A2 の陽性例は、陰性例に比べ予後良好の傾向が見られた。S100A6 には明らかな傾向はなかった。S100A2、S100A4 ともに癌の浸潤部に強発現する傾向が見られ、また、S100A2、S100A4 陽性例は脈管侵襲を伴う傾向が見られた。これらの結果から、S100A2 は癌の浸潤部等で負のフィードバックとして発現して浸潤や転移を抑制し、一方、S100A4 は癌の浸潤、転移を促進する働きがあることが予想された。

そこで、S100A2、S100A4 を遺伝子導入した癌細胞(A549、H1299)を使って Cell Migration Assay を行ったところ、S100A4 遺伝子の導入された A549 細胞は運動能が亢進した。S100A4 が肺腺癌の浸潤、転移の促進に関与していることが示唆された。S100A2 遺伝子の導入による癌細胞の運動能の抑制は認められなかった。

S100A4 タンパク質の制御機構について、MAP キナーゼ阻害剤、PARP 阻害剤などを添加したが、S100A4 の mRNA あるいはタンパク質の発現に大きな変動は認められなかった。また、脱メチル化剤を添加することによって、S100A2 の mRNA が誘導され、肺腺癌における S100A2 の発現レベルの低下の原因としてメチル化が関与していることが示唆された。