

審査の結果の要旨

氏名 松原 大祐

悪性腫瘍との相関性が報告されている S100 タンパク質について包括的に、肺腺癌におけるその臨床的・病理学的意義について検討した。

1. 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。
2. 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。
3. 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有意に予後不良であり、一方、S100A2 の陽性例は、陰性例に比べ有意差はないものの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。

4. 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。
5. 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。

以上、本論分は、肺腺癌において、S100A4 タンパク質の発現が癌の浸潤、転移に関係し、なおかつ、生命予後不良へと導くことを明らかにした。S100A4 タンパク質が、将来、肺腺癌に対する分子標的治療のターゲットとして有望な分子であることを示し、肺癌治療に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。