

審査の結果の要旨

氏名 奈良橋 俊子

本研究は、*p53*と共に相互に total として cell apoptosis, cell survival を制御しているのではないかと想定されている *p53* ファミリー遺伝子であり、癌抑制候補遺伝子である *p73*, *p63* について、肺腺癌を対象として臨床病理学的、分子病理学的検討を行ったものであり、下記の結果を得ている。

(1) 免疫組織化学的検索による *p73* 陽性例は有意に予後良好であった。特に高齢者群において、著明に予後が良好であった。統計学的にも *p73* は有意な予後良好因子であることがわかった。*p73* が癌抑制遺伝子として機能していることが示唆された。

(2) *p73* とその近傍のマイクロサテライトマーカーに高率に LOH を認め、この領域に癌抑制遺伝子の存在が示唆された。また MSP によりプロモーターのメチル化を有する症例は検出できなかった。免疫組織化学的検索と併せて考察すると、*p73* の発現喪失にはプロモーターのメチル化よりも LOH のほうがより影響を与えていると考えられる。さらに、高齢者群では、組織学的分化度に依存して *p73* の発現が失われやすい傾向が見られたので、プロモーターのメチル化以外の年齢依存性の要因の関与も推測される。

(3) 免疫組織学的検索の結果、*p63* 細胞質陽性例は有意に予後不良であった。統計学的にも *p63* は有意な予後不良因子であることがわかった。*p63* 核・細胞質陽性例はそれ以外の症例に比し有意に予後不良であり、しかも著明であった。Western blotting により、細胞質に *p63* が発現していることが証明された。細胞質内の *p63* が癌の悪性度

と何らかの関連性を持つ可能性が示唆された。

以上より、本論文では肺腺癌において *p73* は癌抑制遺伝子としての働きを持つことが示唆され、*p73* の発現の喪失に関し年齢依存性の要因が考えられ、また *p63* が細胞質に存在することを初めて証明し、細胞質の *p63* が癌の悪性度と何らかの関連性を持つことが示唆された。本研究は *p53* ファミリー遺伝子の複雑な相互関係の解明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。