

審査の結果の要旨

氏名 稲村 健太郎

本研究は多彩な病理像および臨床像を呈する肺癌の亜型分類と生物学的特徴を明らかにするため、肺癌の亜型のひとつである腸型肺腺癌を大腸癌肺転移、通常型肺癌と比較するとともに、マイクロアレイを用いて肺扁平上皮癌の遺伝子発現プロファイルによる亜型分類を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 腸型肺腺癌 7 例、大腸癌肺転移 14 例、通常型肺腺癌 30 例に対して CDX-2、CK7、CK20、TTF-1、SP-A、Napsin A、MUC2 の免疫染色を施行したところ、大腸癌肺転移、腸型肺腺癌および通常型肺腺癌における陽性率はそれぞれ、CDX-2 が 100:71:3%、CK7 が 0:100:100%、CK20 が 86:43:0%、TTF-1 が 0:43:93%、SP-A が 0:14:73%、Napsin A が 0:0:90%、MUC2 が 57:43:0%であった。腸型肺腺癌の腸上皮への分化が蛋白質発現レベルで証明され、肺腺癌に特徴的なマーカーの発現の減弱・消失も明らかになった。CK7 は腸型肺腺癌でも発現が保たれ、大腸癌肺転移では陰性であることから、両者の鑑別における有用性が示された。
2. cDNA マイクロアレイを使用し、肺扁平上皮癌 48 例、肺腺癌 9 例、および別人の正常肺組織 30 例の遺伝子発現を網羅的に調べた。肺扁平上皮癌、肺腺癌、正常肺の階層クラスタリングにより肺扁平上皮癌内で発現差がみられる遺伝子群を抽出し、これを用いた階層クラスタリングにより肺扁平上皮癌は明瞭な 2 群 (SCC-A と SCC-B) に分かれた。追加の独立した階層クラスタリングも類似したクラスタリングを示し、Non-negative Matrix Factorization を用いたアプロ

一斉でも SCC-A、SCC-B への 2 群分類の妥当性を示した。この 2 群分類の生命予後は、ロングランク検定では有意な差はみられなかったが、術後 6 年における生存率は SCC-A 群が 40.5%、SCC-B 群が 81.8% で有意な差が認められた。SCC-A 群では細胞増生、細胞周期に関連する遺伝子群が特徴的に高発現していた。SCC-B 群で特徴的に高発現していた遺伝子には細胞増生機能は目立たなかったが、PI3 キナーゼ下流にある AKT2 が特徴的に高発現していた。

以上、本論文は腸型肺腺癌の蛋白質発現レベルでの腸分化を明らかにするとともに、マイクロアレイ解析により肺扁平上皮癌を予後に差のある 2 群に分類できる可能性を示した。本研究は肺癌の亜型分類と生物学的特徴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。