

[別紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 国 前

本研究は、膜貫通型のタンパク質である MUC1 ムチンの局在性の臨床意義を明らかにすることを目的に大腸癌およびそのリンパ節転移及び肝転移組織に MUC1 ムチンの発現の解析を行ったものであり、下記に示すような結果を得た。

1. MUC1 を認識する抗体を用いた免疫組織化学的解析の結果、大腸癌組織における癌細胞において MUC1 ムチンの局在性を検出した。解析した全 82 症例のうち、6 例は陰性、29 例では癌細胞の細胞頭頂部でのみ発現が認められ、47 例では細胞質及び細胞膜において発現が認められた。また、MUC1 ムチンは、大腸癌を原発とするリンパ節転移組織や肝転移組織においても癌細胞で発現することが示された。

2. 本研究では、MUC1 ムチンの発現性と各種臨床病理学的因子との関連性を統計学的に解析した。その結果、組織全体における MUC1 ムチンの発現レベルと臨床病理学的因子との間に有意な関連性は示されなかった。一方で、上記のように MUC1 ムチンの発現性をその局在性に基づいて分類し解析したところ、細胞質及び細胞膜において MUC1 ムチンの局在性が、脈管浸潤 ($P = 0.0003$)、リンパ管浸潤 ($P < 0.0001$)、リンパ節転移 ($P < 0.0001$)、肝転移 ($P = 0.058$)、ステージ分類 ($P < 0.0001$) との間に相関性をもつことが示された。

3. 大腸癌を原発とする転移巣組織に対しても組織化学解析を行った結果、全ての転移巣組織において原発層と同様の MUC1 の発現が認められ、局在性は癌細胞の細胞質及び細胞膜に認められた。なお、リンパ節転移及び肝転移陽性例のうち数例では、前述した異常な MUC1 の局在性を示す癌細胞は原発巣において 5%未満という少数のみ検出された。

4. 組織全体における MUC1 ムチンの発現レベルに基づいて症例群を分類した場合、MUC1 ムチンの発現と患者の予後との間に有意な相関性は示されなかった。

5. 前述のように症例群の分類を MUC1 ムチンの局在性に基づいて行ったところ、5 年生存率は、陰性症例群で 100%、細胞頭頂部表面で認めた症例群で 85.7%であったのに比較して、細胞質及び細胞膜で認めた症例群では 63.0%と有意に悪化した。

以上の通り、本論文は KL-6 ムチンの細胞局在性が癌疾患の病態を決定する上で重要な役割をもつことを示唆し、特に癌細胞質及び細胞膜における KL-6 ムチンの局在性が大腸癌患者のリンパ節転移や肝転移、患者の予後を示す重要な因子であることを明らかにした。本研究は、これまでに報告がなかった MUC1 の局在性が大腸癌の病態に関して生物学的に重要な役割をもつことを示唆する有用な結果であり、MUC1 の癌進行メカニズムへの関連性を解明する基礎となると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。