




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 号	氏 名	宮脇 美千代
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	榎 本 正 志	
	副査氏名	横 山 繁 生	
	副査氏名	河 野 憲 司	
論文題目 Enhanced phosphorylation of the epidermal growth factor receptor at the site of tyrosine 992 in esophageal carcinomas (食道がんにおける上皮増殖因子受容体のチロシン992リン酸化について)			
論文掲載誌名 Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica			
論文要旨 EGFR(Epidermal growth factor receptor)は血球系を除くほとんど全ての細胞に発現する糖蛋白であり、細胞膜に貫通した状態で単量体で存在する。したがって上皮細胞にとどまらず、さまざまな組織・細胞において、その増殖に関与する普遍的な成長因子である。この EGFR の発現は正常組織だけではなく、種々の悪性腫瘍でも認められており、ある種の癌ではこれを分子標的とした抗癌剤が開発され注目されている受容体である。著者らは、食道癌における EGFR の発現と活性化程度を検討し、本受容体の食道扁平上皮癌における機能的意義について検討した。 1991年から2004年の間に連続した手術で得られた組織の中で、術前放射線治療や化学療法を行ったものは除外し、さらに正常組織あるいは異形成上皮を含む食道扁平上皮癌組織39試料を対象とした。抗 EGFR 抗体と tyrosine 992 をリン酸化した抗リン酸化 EGFR 抗体を用いて、食道扁平上皮癌、食道異形成上皮、ならびに正常食道上皮における EGFR とリン酸化 EGFR の発現の有無とその様式を検討した。 その結果、EGFR は全症例の扁平上皮癌、異形成上皮、正常上皮において、その発現が認められた。正常上皮での EGFR は傍基底層細胞に限局して発現がみられたが、癌組織や異形成上皮ではび慢性の発現がみられた。しかし、それらは前者と比較すると過剰な発現ではなかった。EGFR のリン酸化は正常上皮ではみられなかったが、癌組織では97%の症例でみられ、異形成上皮では100%の症例でみられた。さらに EGFR のリン酸化は腫瘍内部ではなく、正常組織に隣接する高度異形成上皮や微小浸潤巣により強く確認された。 以上のことから、EGFR は食道癌細胞の増殖に関与し、さらには EGFR tyrosine 992 のリン酸化が、特に前癌病変の形質転換や上皮内癌の初期浸潤に関与していることが示唆された。 本論文は食道扁平上皮癌において EGFR がび慢性に発現することをあらためて示し、その活性化状態と考えられるリン酸化 EGFR の発現を免疫組織化学的に初めて明らかにしたものであり、食道癌の癌化や進展・浸潤様式を解明する可能性のある意義ある研究と考えられ、審査委員の合議により学位論文に値すると判定した。			

学 位 論 文 要 旨

氏名 宮脇 美千代

論 文 題 目

Enhanced phosphorylation of the epidermal growth factor receptor at the site of tyrosine 992 in esophageal carcinomas

(食道がんにおける上皮増殖因子受容体のチロシン 992 リン酸化について)

要 旨

{目的}

EGFR(Epidermal growth factor receptor)は、そのリガンドである EGF あるいは TGF- α (Transforming growth factor- α)と結合すると、自己リン酸化により活性化して、細胞の増殖・分化・アポトーシス・遊走性を誘導する。EGFR の発現は様々な悪性腫瘍に認められており、近年、EGFR を分子標的とした新規抗癌剤が開発され、注目されている。しかし癌細胞における EGFR のシグナル伝達機構と機能の全容は依然として明らかではない。我々は、食道扁平上皮癌の発生・進展における EGFR の機能的意義を明らかにするため、EGFR の発現と活性化の程度を免疫組織化学的に解析した。

{研究対象及び方法}

大分大学医学部外科第二講座において 1991 年から 2001 年に外科的に切除した食道扁平上皮がん 39 例を対象とした。抗 EGFR 抗体と、抗リン酸化 EGFR 抗体 (EGFR の自己リン酸化部位のひとつである tyrosine 992 がリン酸化した EGFR を特異的に認識する抗体) を用いて食道扁平上皮がんおよびその周囲に存在する食道異形成上皮、正常食道上皮における発現の有無とその形態を検討した。

{結果}

EGFR の発現は、全症例の扁平上皮癌、異形成上皮、正常上皮において認められた。正常上皮では EGFR は基底層細胞に限局性に発現していたのに対し、癌部および異形成上皮ではびまん性に発現していた。しかしながら正常食道上皮と比較して過剰発現の所見は認めなかった。EGFR のリン酸化は、正常食道上皮では全症例で認めなかったが、癌部では 39 例中 38 例で、異形成上皮では全例で認められた。EGFR のリン酸化は癌の深部浸潤巣よりも腫瘍と接する高度異形成上皮や微小浸潤巣に局在する傾向を認めた。

{考察}

EGFR は細胞の増殖、分化、アポトーシス、遊走性などに関与している。このうち EGFR tyrosine 992 のリン酸化は、Phospholipase C γ および Rac1 を介してアクチン骨格の再構築と細胞膜の ruffling を誘導することが *in vitro* の実験系で明らかにされている。今回、我々は食道がん組織において EGFR tyrosine 992 のリン酸化が高度異形成上皮や微小浸潤巣に局在していることを示した。以上のことから、EGFR tyrosine 992 のリン酸化は、前癌病変の形質転換や上皮内癌の初期浸潤に関与していることが推測される。

{結語}

EGFR は従来の報告通り食道がんにおいてびまん性に発現していたが、EGFR tyrosine 992 のリン酸化は局在性を呈していたことから、リン酸化 EGFR tyrosine 992 を介したシグナル伝達は、前癌病変の形質転換や上皮内癌の初期浸潤に関与することが示唆された。