

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ①・論	第456号	氏名	長濱 純二
審査委員会委員	主査氏名	守山 正胤 ①	
	副査氏名	藤本 美久 ①	
	副査氏名	松尾 哲孝 ①	
論文題目: Tyrosine kinase receptor RON and its ligand MSP in Merkel cell carcinoma			
論文掲載誌名: Pathology, Research and Practice, in press			
論文要旨:			
<p>【背景・目的】 RONはレセプター型チロシンキナーゼであり、種々の腫瘍における発現異常が報告されている。本研究では、メルケル細胞癌における RONとそのリガンドである MSP の発現、RON遺伝子の突然変異についての検討を目的とした。</p> <p>【材料・方法】 メルケル細胞癌 14 症例について、PCR-SSCP 法および PCR-direct sequencing 法による RON遺伝子の突然変異の有無を検討した。RT-PCR 法ならびに免疫組織化学により、RONならびに MSP遺伝子の発現を mRNA レベルならびに蛋白質レベルで検討した。</p> <p>【結果】 メルケル細胞癌の 14 症例中 1 例（症例 10）において、RON遺伝子のチロシンキナーゼ領域をコードするエクソン内に missense mutation (R1194H) が認められた。RT-PCR 法で解析した 14 症例中、検討可能であった 9 例において RON, MSP mRNA の発現が認められた。免疫組織化学では、14 例中 12 例で、RON, MSP のいずれかの発現が認められ、6 例では、RON ならびに MSP が共に発現していた。正常メルケル細胞では RON と MSP の発現はみられなかった。</p> <p>【考察】 メルケル細胞癌において、RON, MSP が高頻度に発現することを見いだした。一方、正常のメルケル細胞では、RON ならびに MSP の発現が認められないことから、メルケル細胞癌の形成に RON および MSP の発現異常が関与していると考えられた。RON と MSP が共に発現している腫瘍では Autocrine/paracrine loop の形成により、RON のシグナル伝達が増幅されている可能性が考えられた。14 例中 1 例においては、RON のチロシンキナーゼ領域に突然変異が確認されており、RON の突然変異がメルケル細胞癌の発生に関与している可能性も考えられた。</p> <p>本研究は、メルケル細胞癌において RON とそのリガンドである MSP がともに発現することを初めて明らかにした意義ある研究であり、審査委員の合議により本論分は学位論文に値するものと判定した。</p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 長濱 純二

論 文 題 目

Tyrosine kinase receptor RON and its ligand MSP in Merkel cell carcinoma

.....
.....
.....

要 旨

【目的】

RONは、受容体型チロシンキナーゼの1つであり、細胞増殖、分化、移動、アポトーシスに
関与するMAPK, JNK, β -カテニン, PIK3などのいくつかのシグナル伝達経路の活
性化を引き起こす。RONの過剰発現、スプライス変異や突然変異は、乳癌、肺癌、大腸癌、
肝細胞癌、卵巣癌、頭頸部の扁平上皮癌などの種々の腫瘍で確認されており、腫瘍の進行
や発癌への関与が示されている。本研究の目的は、メルケル細胞癌腫瘍発生におけるRON
の関与を明らかにすることである。

【方法】

メルケル細胞癌 14 症例について、PCR-SSCP 法および PCR-direct sequencing 法により、*RON* 遺伝子突然変異の有無を検討し、RT-PCR、免疫染色により、*RON*、*MSP* の転写、発現を検討した。

【結果】

- PCR-SSCP 法にてメルケル細胞癌 14 症例中 1 例 (Case10) において、*RON* のチロシンキナーゼ領域に、missense mutation が認められた。
- 免疫組織化学染色で、*RON*、*MSP* タンパクの発現は、*RON* ないし *MSP* のどちらかが陽性は 14 例中 12 例であり、*RON* は 14 例中 9 例、*MSP* は 14 例中 9 例陽性で、6 例が *RON*、*MSP* 共に陽性であった。
- 正常メルケル細胞では *RON*、*MSP* タンパクの発現はみられなかった。
- RT-PCR では、RNA 抽出に成功した 9 例全例において、*RON*、*MSP* の発現が認められた。

【考察】

メルケル細胞癌に 14 例中 1 例において *RON* 遺伝子の突然変異が確認された。免疫組織化学染色にて正常メルケル細胞では *RON* と *MSP* タンパクの発現はなく、メルケル細胞癌では 14 症例 12 例に *RON* あるいは *MSP* タンパクの発現が証明された。また RT-PCR によって *RON*、*MSP* の発現が認められた。以上のことから *RON* シグナル伝達系が一部のメルケル細胞癌の発生に関与している可能性が考えられた。