





学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・ 	第 319 号	氏 名	徳 石 恵 太
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	門 田 淳 一 	
	副査氏名	三 宅 秀 敏 	
	副査氏名	平 松 和 史 	
論文題目			
<p>Splice variant HE4-V3 expression is associated with favorable prognosis in pulmonary adenocarcinoma. (肺腺癌における splice variant HE4-V3 の発現は良好な予後に関連する)</p>			
論文掲載雑誌名			
Tumor Biology			
論文要旨			
<p>Human Epididymis 4 (HE4)は、Whey Acidic Protein (WAP) domain family の1つで、癌化や腫瘍の進行に関係していることが示唆されている。申請者らは過去に肺腺癌で HE4 蛋白の発現が亢進していること及び HE4 陽性が予後不良と関連していることを報告している(Tumor Biol. 2011)。今回は full-length HE4 とその splice variant gene の発現を mRNA レベルで検討し、併せて mRNA の発現と予後を含む臨床的有用性との関連性について検討した。</p> <p>2000 年から 2008 年までに外科切除された原発性肺腺癌 152 例を対象とし、HE4 の発現を免疫組織学のおよび免疫蛍光染色にて検討するとともに、full-length HE4 とその splice variant である HE4-V1、-V3 の発現について PCR 法およびアガロースゲル電気泳動法で調べた。RNA は新鮮凍結標本あるいはヒト肺腺癌培養細胞から RNeasy Mini Kit を用いて抽出し、cDNA は transcriptor first-strand cDNA kit を用いて合成した。mRNA 発現の評価は GAPDH の発現をコントロールとし、Image J を用いて HE4/GAPDH にて行った。</p> <p>肺腺癌組織 152 例中すべてで full-length HE4 とその splice variant である HE4-V2、88 例 (57.9%) で HE4-V1、140 例 (92.1%) で HE4-V3 の mRNA の発現がみられた。培養細胞においても full-length HE4 と HE4-V3 の mRNA の発現が認められた。HE4-V3mRNA の発現を ROC 曲線の解析から cutoff 値を 1.52 とすると、HE4-V3mRNA の高発現群は組織型、腫瘍径、血管浸潤の臨床病理学的因子と有意な相関があり、さらに低発現群と比して 5 年無再発生存率や 5 年全生存率においてともに有意に良好な傾向が認められた。多変量解析の結果ではリンパ節転移のみが有意な予後不良因子であった。</p> <p>以上の結果は、HE4splice variant である HE4-V3 が腫瘍の増殖抑制作用を有している可能性を示唆し、原発性肺腺癌における予後良好因子になり得ることを示した。</p> <p>本研究は原発性肺腺癌における HE4splice variant が予後因子になり得ることを明らかにしたもので、過去の研究をさらに進展させたものであり、今後その機能解析や臨床応用に重要な示唆を与える研究と考えられ、審査員の合議により本論文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 徳石恵太

論 文 題 目

Splice variant HE4-V3 expression is associated with favorable prognosis in pulmonary adenocarcinoma.

(肺腺癌における splice variant HE4-V3 の発現は良好な予後に関連する)

要 旨

【背景】 Human Epididymis 4 (HE4) は、Whey Acidic Protein (WAP) domain family の1つで、癌化や腫瘍の進行に関係していることが示唆され、卵巣癌において高発現しているとされている。また肺腺癌でも発現しており、splice variant の存在も報告されている。そこで HE4 full length と splice variant の mRNA の発現を検索し、臨床病理学的因子との相関を検討した。

【対象と方法】 2000年から2008年までに当院呼吸器外科で切除された152例の原発性肺腺癌を対象とした。新鮮凍結標本から RNeasy Mini Kit(QIAGEN, Tokyo, Japan)を用いて RNA を抽出し、トランスクリプターファーストランド cDNA Kit (Roche) で cDNA とした。HE4-Full length、-V1、-V3 について PCR 法およびアガロースゲル電気泳動法でその発現を調べた。発現の評価は GAPDH も同時に調べ、Image J を用いて HE4/GAPDH で行った。

