

氏名	たなかふみひろ 田中 文 啓
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	論 医 博 第 1732 号
学位授与の日付	平 成 13 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Expression of polysialic acid and STX, a human polysialyltransferase, is correlated with tumor progression in non-small cell lung cancer (ポリシアル酸およびヒトポリシアル酸転移酵素遺伝子 STX の発現は非小細胞肺癌における腫瘍の進展に關与する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 野 田 亮 教 授 今 村 正 之 教 授 和 田 洋 巳

### 論 文 内 容 の 要 旨

原発性肺癌は癌死亡原因の第一位に位置づけられ、非小細胞肺癌はその約75%を占める。しかしながら非小細胞肺癌の予後は極めて不良であり、治療成績の向上のためには治療における新たな分子標的やマーカーの検索・確立が必須である。

そこで癌の浸潤・転移に大きな役割を果たしていると考えられる細胞表面の糖鎖構造の系統的解析を行い、その結果、癌細胞には正常肺と比較して大きな負電荷を有する糖鎖が豊富に発現していることが示唆された。そこで大きな負電荷を呈するポリシアル酸、すなわちシアル酸が $\alpha$ -2-8結合によって直線状に多数結合した糖鎖構造、に焦点をあてて詳細な検討を行った。

その結果、解析を行った非小細胞肺癌57例中28例(49.1%)で腫瘍細胞に免疫組織学的にポリシアル酸の発現が見られ、その発現は腫瘍の進行度、特にリンパ節転移や遠隔転移の成立、と深く相関していた。すなわち1期症例では24例中わずか5例(20.8%)にしかポリシアル酸の発現が見られないのに対し、3期や4期症例ではそれぞれ13例中9例(69.2%)および14例中11例(78.6%)にポリシアル酸の発現を認めた。またポリシアル酸の発現は、リンパ節転移陰性例では34例中12例(35.3%)で発現陽性に対してリンパ節転移陽性例では23例中16例(69.6%)で発現陽性、遠隔転移陰性例では43例中17例(39.5%)で発現陽性に対して遠隔転移陽性例では14例中11例(78.6%)で発現陽性であった。

次にポリシアル酸合成を制御するポリシアル酸転移酵素の遺伝子発現の検討を行った。現在までにクローニングされているポリシアル酸転移酵素遺伝子はPSTとSTXであるが、いずれの遺伝子もノーザンブロット法では発現がほとんどみられなかった。そこでRT-PCR法でその発現を検討すると、PSTの発現は全症例において腫瘍組織だけでなく正常肺組織にも認められた。一方、STXは正常肺組織では発現がみられず、腫瘍組織においてはポリシアル酸の発現と同様に腫瘍の進行と関連してその発現がみられた。すなわち1期症例では24例中わずか1例(4.2%)にのみSTXの発現が見られるのに対し、3期や4期症例ではそれぞれ13例中10例(76.9%)および14例中12例(85.7%)にSTXの発現を認めた。またSTXの発現は、リンパ節転移陰性例では34例中8例(23.5%)で発現陽性に対してリンパ節転移陽性例では23例中17例(73.9%)で発現陽性、遠隔転移陰性例では43例中13例(30.2%)で発現陽性に対して遠隔転移陽性例では14例中12例(85.7%)で発現陽性であった。つまり非小細胞肺癌におけるポリシアル酸合成においてはPSTではなくSTXが主として関与していることが示唆された。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

非小細胞肺癌の治療における新たな分子標的の検索を目的として癌細胞表面糖鎖構造の系統的解析を行ったところ、進行期肺癌組織では大きな陰性荷電を有する糖鎖構造が強く発現していることが判明した。そこでシアル酸が多数結合して大きな陰性荷電を有するポリシアル酸に注目してその発現を検討したところ、1期非小細胞肺癌症例では24例中5例(20.8%)にしかポリシアル酸の発現が認められないのに対して、遠隔転移を有する4期症例では14例中11例(76.8%)にその発現を認め、ポリシアル酸の発現が遠隔転移成立に關与することが示唆された。

次にポリシアル酸合成を制御するポリシアル酸転移酵素の遺伝子発現について検討を行った。これまでにクローニングされている2つのポリシアル酸転移酵素のうちPSTは病期に関係なく正常肺および癌組織ともに発現が認められた。これに対してもう一つのポリシアル酸転移酵素STXの遺伝子発現は癌組織に限局しており、しかもその発現は1期症例では24例中1例(4.2%)にしか認められないのに対して4期症例では14例中12例(85.7%)に発現が認められ、STXの発現は病期の進行と密接な関連を認めた。

以上の研究は、非小細胞肺癌の病態の解明に貢献し、非小細胞肺癌の診断と治療の進歩に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成12年11月14日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。