

京都大学	博士 (医学)	氏名	菊地 柳 太 郎
論文題目	Expression of <i>IGF1R</i> is associated with tumor differentiation and survival in patients with lung adenocarcinoma. (肺腺癌患者において <i>IGF1R</i> の発現は腫瘍分化度と生存に関連する)		
(論文内容の要旨)			
<p>肺癌は先進国における主要な死因のひとつである。日本では非小細胞肺癌は肺癌の約 85%を占め、このうち腺癌が 7 割程度を占める。これまでに手術療法・化学療法・放射線療法や、分子標的治療などが臨床で利用可能となっているが、いまだ非小細胞肺癌患者の予後はいまだ不良である。このため、非小細胞肺癌の生物学的な特徴を明らかにすることは重要である。</p> <p><i>IGF1R</i> は膜受容体型チロシンキナーゼで、多くの臓器で発現しており、PI3K-AKT 経路や RAS/RAF/MAPK 経路を介して発生・臓器形成や細胞の代謝・生存・増殖・分化に関与している。<i>IGF1R</i> は種々の癌でも発現が確認されており、腫瘍発生・増殖に関与しているとされる。しかしながら、非小細胞肺癌における <i>IGF1R</i> の発現や臨床的意義を調べた研究は少ない。このため、本研究では肺腺癌切除検体での <i>IGF1R</i> 発現とその臨床的意義を検討した。</p> <p>【対象と方法】 2001 年 5 月から 2005 年 4 月にかけて京都大学呼吸器外科で手術を受けた肺腺癌患者 238 名を対象とした。腫瘍の組織型と分化度は WHO 分類で評価し、病理病期は TNM 分類第 7 版によった。腫瘍組織の一部から mRNA を抽出し、定量的 real-time RT-PCR で <i>IGF1R</i> の mRNA 発現量を測定した。同様に腫瘍組織のホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いて免疫染色を行い、<i>IGF1R</i> タンパクの発現量・発現部位を調べた。mRNA 発現量の結果を、臨床病理学的所見を含めて解析し、予後との関連を検討した。</p> <p>【結果】 ①中・低分化腺癌では、高分化腺癌よりも <i>IGF1R</i> の発現が有意に低かった(P=0.0388)。</p> <p>②免疫染色では <i>IGF1R</i> は主に腫瘍細胞に発現しており、<i>IGF1R</i> タンパクの発現量と <i>IGF1R</i> mRNA 発現量には強い正の相関がみられた(P<0.0001, r=0.7163)。</p> <p>③107 例が <i>IGF1R</i> mRNA 低発現、131 例が <i>IGF1R</i> mRNA 高発現であった。Kaplan-Meier 法でみた、腺癌全体の 5 年生存率は <i>IGF1R</i> 高発現群の方が <i>IGF1R</i> 低発現群より有意に良好であった(76.1%対 63.2%、P=0.0188)。I-II 期の患者では 5 年生存率は <i>IGF1R</i> 高発現群が有意に良好であった(88.0%対 78.8%、P=0.0358)。III-IV 期でも <i>IGF1R</i> 高発現群が <i>IGF1R</i> 低発現群より予後良好であったが、有意差はなかった(37.0%対 25.1%、P=0.3712)。無再発生存期間も同様の結果であった。</p> <p>④I-II 期の患者のうち術後補助療法を受けた患者では、<i>IGF1R</i> 高発現群の方が <i>IGF1R</i> 低発現群より 5 年生存率良好であったが有意差はなく(85.1%対 81.3%、P=0.2975)、術後補助療法を受けなかった患者では、<i>IGF1R</i> 高発現群が <i>IGF1R</i> 低発現群よりも有意に 5 年生存率は良好であった(92.8%対 69.8%、P=0.0212)。</p> <p>⑤Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析では <i>IGF1R</i> 発現状態が有意な予後因子となった(hazard ratio 1.8, P=0.0321)。</p> <p>【結論】 <i>IGF1R</i> の発現量は肺腺癌の分化度と相関しており、<i>IGF1R</i> 低発現は肺腺癌の有意な予後不良因子であった。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本研究では、肺腺癌の切除検体における *IGF1R* の発現と臨床病理学的因子・予後との関連が調査された。切除された 238 例の肺腺癌を対象とし、定量的 real-time RT-PCR 法で mRNA の発現を調べ、免疫染色法にて *IGF1R* 蛋白の発現量・発現部位を測定した。

臨床病理学的因子との関連では、中・低分化腺癌では高分化腺癌よりも *IGF1R* の発現量が有意に低いことが示された(P=0.0388)。*IGF1R* 蛋白は主に腫瘍細胞で発現しており、蛋白の発現量と mRNA の発現量の間には強い正の相関がみられた(P<0.0001, r=0.7163)。腫瘍を mRNA の発現量で *IGF1R* 高発現群と低発現群とに分類すると、肺腺癌全体および I・II 期の肺腺癌において *IGF1R* 高発現群の方が低発現群よりも有意に 5 年生存率が良好であること(全体：76.1%対 63.2%、P=0.0188、I・II 期：88.0%対 78.8%、P=0.0358)、無再発生存期間に関しても同様の結果であることが示された。多変量解析でも *IGF1R* 低発現は有意な予後不良因子であった(P=0.0321)。以上より *IGF1R* は肺腺癌の分化度と相関することで肺腺癌の予後に影響を与えているものと推測された。

以上の研究は *IGF1R* 発現と肺腺癌の臨床病理学的因子・予後との関連の解明に貢献し肺腺癌の分子生物学的特性の解明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 25 年 2 月 8 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日 以降