

京都大学	博士 (医学)	氏名	中島直樹
論文題目	<p>GATA6-positive lung adenocarcinomas are associated with invasive mucinous adenocarcinoma morphology, hepatocyte nuclear factor 4α expression, and <i>KRAS</i> mutations.</p> <p>(GATA6 陽性肺腺癌は浸潤性粘液性腺癌と関連し、肝細胞核因子 4 α 発現と <i>KRAS</i> 変異とも相関する)</p>		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>目的 : GATA6 は肺の形成にかかわる転写因子の一つで、気管支の分岐、形成や上皮の分化に関与している。また、肺サーファクタント蛋白質 A および C の発現調節や気道での創傷治癒過程での前駆細胞数の調節にもかかわっている。その一方で、肺癌の発生におけるその役割は詳細には検討されていない。この研究では、免疫組織化学を用いて、GATA6 陽性肺腺癌のと臨床病理学的特徴の検討を行った。</p> <p>対象と方法 : 2001 年から 2009 年の間に京都大学医学部附属病院で手術された原発性肺腺癌の切除症例のうち、多発症例、術前治療症例、不完全切除例、フォローアップ情報が欠けている症例を除いた 348 症例を対象とした。これらの症例の詳細な組織型や種々の因子に関しては二名の病理医により評価した。また、これらの症例から組織マイクロアレイを作成し、GATA6 を含めた種々の蛋白発現に関して免疫組織化学により、検討した。GATA6 の評価は、核の陽性像のみが陽性と判断し、染色強度と陽性割合から算定された H score を用い、H score が 50 以上の症例が陽性と判断した。GATA6 の発現状態と臨床病理学的特徴との関係が検討された。肺癌以外での上皮性腫瘍における GATA6 の発現も検討した。</p> <p>結果 : 肺腺癌の 47 症例(13.5%)において GATA6 の発現が認められた。GATA6 発現の頻度が高かったのは、若年例(65 歳以下, $p=0.005$)、リンパ管転移がない例($p=0.024$)、リンパ管侵襲がない例($p=0.020$)、血管侵襲がない例($p=0.011$)であった。また、GATA6 発現は、組織学的に肺胞置換型の増殖様式を有する症例($p<0.001$)、粘液性浸潤性腺癌($p<0.001$)、粘液産生を伴う症例($p<0.001$)、微小乳頭状の構築の成分がない症例($p=0.022$)、充実型構築の成分がない症例が多く($p<0.001$)、<i>KRAS</i> 遺伝子変異例($p=0.026$)、MUC2 発現例($p<0.001$)、CDX2 発現例($p=0.049$)、MUC5AC 発現例($p<0.001$)、TTF-1 の陰性例で、多くみられた($p=0.002$)。また、GATA6 発現例では、HNF4α 発現例が多かった($p<0.001$)。GATA6 陽性症例は予後が良い傾向があった。その一方で HNF4α 発現症例は有意に予後が悪かった($p=0.033$)。270 症例の肺腺癌以外の上皮性腫瘍では 110 例が GATA6 を発現していた。</p> <p>考察 : 肺の上皮において GATA6 が欠損するマウスでは、気道の上皮の分化が消失することから GATA6 が臓器幹細胞の分化に関連があるとする報告があり、GATA6 の発現が置換型腺癌などの、分化して予後良好な組織パターンと関連するとする報告もある。これらの既報が支持するように、本研究でも GATA6 陽性の肺腺癌は置換型増殖と、比較的良好な予後との関連が見られた。一方で、本研究では GATA6 発現は HNFα の発現や、粘液産生、<i>KRAS</i> 変異と相関があった。GATA6 と HNF4α の関連に言及する既報として、<i>GATA6</i> ホモ欠損の ES 細胞や <i>GATA6</i> 欠損の胚では <i>HNF4α</i> の遺伝子発現が欠損し、<i>GATA6</i> を強制的に発現させることで <i>HNF4</i> のプロモーターを活性化させるとするものがある。また、<i>GATA6</i> と HNF4α が <i>MUC5AC</i> 遺伝子のプロモーターを活性化するという報告や、HNF4α が <i>GATA6</i> の直接の標的であるという報告がある。これらのことを総合すると、<i>GATA6</i> が HNF4α の発現を亢進させ、この相互作用が粘液産生性の肺腺癌の発生における一つの役割を担っている可能性がある。その一方で HNF4α と <i>GATA6</i> では予後に与える影響が違っていたが、これは <i>GATA6</i> 陽性肺腺癌には HNF4α の発現と関連するものと、しないものの全く異なる 2 つの群の腫瘍が含まれることが推察された。</p> <p>結語 : これらの結果から、<i>GATA6</i> は HNF4α と相互作用し、粘液産生を伴う肺腺癌の発生に関与する可能性が示唆された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

GATA6 は肺の発生において重要な役割を果たす転写因子である。また、気道での創傷治癒過程にも関わっている。さらに、肺癌と GATA6 の関係性では GATA6 が肺癌の進展を抑制する系と GATA6 が肺癌の進展を促進する系の両方が報告されている。

GATA6 蛋白の陽性肺腺癌の臨床病理学的特徴を明らかにすることを目標として、2001 年から 2009 年の間に京都大学医学部附属病院で肺切除手術を受けた患者を対象として免疫組織化学を用いて検討を行った。348 症例のうち 47 症例(13.5%)において GATA6 の発現が認められた。GATA6 陽性肺腺癌は、若年(65 歳以下)、リンパ節転移陰性、高から中分化、脈管侵襲陰性、粘液性浸潤性腺癌、粘液産生を伴う腺癌、*KRAS* 遺伝子変異、TTF-1 陰性、MUC2 陽性、MUC5AC 陽性、HNF4 α 陽性と相関がみられた。GATA6 陽性肺腺癌は統計学的有意差はみられなかったものの、予後が良い傾向があった。GATA6 は HNF4 α の発現を介してあるいは直接 MUC5AC や MUC5B を発現させ粘液産生を伴う肺腺癌の発生に関与する可能性が示唆された。また肺腺癌における GATA6 の発現は HNF4 α の発現と併せて予後予測因子となる可能性がある。

以上の研究は粘液産生性の肺腺癌 t 形成の解明に貢献し病理診断学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、令和 2 年 2 月 3 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