

氏 名	お 尾 やなぎ ひろ き 柳 大 樹
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2781 号
学位授与の日付	平 成 16 年 7 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Expression of LUN gene that encodes a novel RING finger protein is correlated with development and progression of non-small cell lung cancer (新規のリングフィンガー蛋白質をコードする LUN 遺伝子の発現は非小細胞肺癌の進展と相関する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 真 鍋 俊 明 教 授 三 嶋 理 晃 教 授 野 田 亮

論 文 内 容 の 要 旨

LUN は新規に同定されたリングフィンガー蛋白質で、その mRNA が肺組織で高度に発現することが示されている。LUN は回文構造をもつ特異的配列に対する遺伝子結合能を持ち、その配列の 1 つが E-カドヘリンの転写調節領域に存在することから E-カドヘリンの転写調節に関わっていることが示唆されている。また E-カドヘリンは細胞接着因子の 1 つで、発現の低下が癌細胞の浸潤や転移の増加に関わっていることが数多く報告されている。すなわち LUN は E-カドヘリンの発現を活性化することで癌、特に肺癌の浸潤や転移に対して抑制的に働くことが予想されている。しかしながら、非小細胞肺癌を含む悪性腫瘍における、LUN の発現の臨床的意義については未だ報告されていない。そこで本研究において、非小細胞肺癌切除標本における LUNmRNA の発現を定量し、臨床的意義について検討した。

2001年 6 月から 2002年 10 月の間に京都大学呼吸器外科で切除された非小細胞肺癌症例 51 例（病理病期 I—IV、男 37 例／女 14 例、腺癌 36 例、扁平上皮癌 11 例、その他 4 例）を対象とし、凍結保存標本から totalRNA を抽出しリアルタイム RT-PCR を用いて LUNmRNA の発現を定量した。測定値は GAPDHmRNA の発現量を内部標準とし LUN/GAPDH 比を算出して検討を行った。また、同時にさまざまな肺癌細胞株でも LUNmRNA の発現を検討した。

まず、肺癌細胞株では、各細胞株はさまざまなレベルで LUNmRNA を発現していたが組織型間の違いなどの傾向は認めなかった。

手術標本を用いた検討では、正常肺組織については、LUNmRNA の発現は喫煙者で抑制されていた（LUN/GAPDH 比：非喫煙者で 0.222、喫煙者で 0.144、 $p=0.030$ ）。また、肺癌組織での LUNmRNA の発現は正常肺組織と比べて有意に低下していた（0.071 vs. 0.162、 $p<0.001$ ）。さらに、肺癌組織での LUNmRNA の発現は、組織型や分化度とは関連を認めなかったが、癌の進行によって低下する傾向を認め、特にリンパ節転移を伴う症例では有意に低下していた（ $pN0: 0.091$ 、 $pN1: 0.073$ 、 $pN2: 0.034$ 、 $p=0.001$ ）。

以上の結果は、LUN が非小細胞肺癌の喫煙に関連した癌化の抑制やリンパ節転移の抑制において重要な役割を果たしていることを示唆するものである。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

LUN は新規に同定されたリングフィンガー蛋白質で、その mRNA が肺組織で高度に発現することが示されている。LUN 蛋白質は回文構造をもつ特異的配列に対する遺伝子結合能を持ち、その配列の 1 つが E-カドヘリンの転写調節領域に存在することから E-カドヘリンの転写調節に関わっていることが示唆されている。また E-カドヘリンは細胞接着因子の 1 つで、発現の低下が癌細胞の浸潤や転移の増加に関わっていることが数多く報告されている。すなわち LUN は E-カドヘリンの発現を活性化することで癌、特に肺癌の浸潤や転移に対して抑制的に働くことが予想されている。しかしながら、

非小細胞肺癌を含む悪性腫瘍における、LUN の発現の臨床的意義については未だ報告されていない。

本論文は、非小細胞肺癌切除標本における LUNmRNA の発現をリアルタイム RT-PCR によって定量し、臨床的意義について検討している。免疫染色などタンパクレベルでの発現も検討するべきだが、抗体ができておらず mRNA のみの検討となっている。しかし、正常肺組織については、LUNmRNA の発現は喫煙者で抑制されていること、肺癌組織での LUNmRNA の発現は正常肺組織と比べて有意に低下していることを示し、さらに、肺癌組織での LUNmRNA の発現は、癌の進行によって低下する傾向を認め、特にリンパ節転移を伴う症例では有意に低下していることを示している。

以上の結果は、LUN が非小細胞肺癌の喫煙に関連した癌化の抑制やリンパ節転移の抑制において重要な役割を果たしていることを示唆するものであり、LUN は予後因子や遺伝子治療のターゲットとして有用な役割を果たす可能性がある。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値のあるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成16年5月17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。