京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	吉 澤 明 彦
論文題目	Overexpression of phospho-eIF4E is associated with survival through AKT pathway in non–small cell lung cancer （肺非小細胞癌においてリン酸化eIF4E過剰発現はAKT経路を介して生命予後に関与する）		

（論文内容の要旨）

目的:eukaryotic translation initiation factor complex 4E (eIF4E)は mammalian target of rapamycin (mTOR) 経路の下流に位置する蛋白である。本研究では、肺非小細胞癌におけるeIF4E蛋白の発現とPTEN/AKT 経路およびRAS/MEK/ERK 経路との関係性について検討した。

研究方法：PTEN/AKT 経路およびRAS/MEK/ERK 経路上の蛋白のうちリン酸化eIF4E (p-eIF4E)、リン酸化AKT (p-AKT)、PTEN、リン酸化tuberin (p-TSC2)、リン酸化mTOR (p-mTOR)、リン酸化S6 (p-S6)、リン酸化Erk1/2 (p-Erk1/2) の各蛋白の発現について、300例の肺非小細胞癌症例の含まれたtissue microarrayを用い免疫組織化学的に検討した。各抗体に対する染色結果の、臨床像や病理組織像との相関に関しても検討した。

結果: 全肺非小細胞癌症例中、免疫組織化学的にp-eIF4E、p-AKT、p-TSC2、p-mTOR、p-S6、p-Erk1/2の過剰発現例はそれぞれ39.9%、78.8%、5.1%、46.7%、27.1%、16.6%であった。p-eIF4Eの発現はp-AKT、p-TSC2、p-S6 の発現と相関が見られた(P < 0.001)。肺非小細胞癌においてp-eIF4E過剰発現例、p-AKT過剰発現例、あるいは両者の過剰発現例は、それぞれ非過剰発現例に比べ生命予後不良であった(log-rank P < 0.001)。PTEN蛋白発現の減弱は全肺非小細胞癌例中6.4%と限られ、予後を含めた臨床像との相関は確認できなかった。クラスター解析では、p-AKT/p-mTOR/p-eIF4E/p-S6過剰発現グループは他のグループに比し予後不良であった(P < 0.001)。多変量解析ではp-eIF4E過剰発現は独立した予後因子であることが判明した(P = 0.004)。

結論：本研究では、肺非小細胞癌においてp-eIF4E過剰発現例およびp-AKT過剰発現例が予後不良因子であることが判明した。さらに、同蛋白の発現は同時にp-TSC2の発現、p-S6の発現とも相関し、このことはeIF4EがAKT経路を介し肺非小細胞癌の増殖に重要な役割を果たしていることが示唆された。

（論文審査の結果の要旨）

本研究は、mammalian target of rapamycin (mTOR) 経路の下流に位置する eukaryotic translation initiation factor complex 4E (eIF4E)蛋白に着目し、肺非小細胞癌(NSCLC)における eIF4E 蛋白の発現と PTEN/AKT 経路および RAS/MEK/ERK 経路との関係性について検討したものである。

PTEN/AKT 経路および RAS/MEK/ERK 経路上の蛋白のうちリン酸化 eIF4E (p-eIF4E)、リン酸化 AKT (p-AKT)、PTEN、リン酸化 tuberin (p-TSC2)、リン酸化 mTOR (p-mTOR)、リン酸化 S6 (p-S6)、リン酸化 Erk1/2 (p-Erk1/2) の各蛋白の発現について、300 例の NSCLC 症例を含んだ tissue microarray を用いて、免疫組織化学的に検討したところ、全 NSCLC 症例中、p-eIF4E は 39.9%、p-AKT は 78.8%、p-TSC2 は 5.1%、p-mTOR は 46.7%、p-S6 は 27.1%、p-Erk1/2 は 16.6%の症例で過剰発現が見られた。p-eIF4E の発現は p-AKT、p-TSC2、p-S6 の発現と相関し(P < 0.001)、p-eIF4E 過剰発現例、p-AKT 過剰発現例、あるいは両者の過剰発現例は、それぞれ非過剰発現例に比べ生命予後不良であることが判明した(log-rank P < 0.001)。また、各蛋白発現に対する階層的クラスター解析では、p-AKT/p-mTOR/p-eIF4E/p-S6 過剰発現グループは他のグループに比し予後不良であった(P < 0.001)。性別(男性 vs. 女性)、腫瘍病期(Ⅰ, Ⅱ vs. Ⅲ, Ⅳ)、p-AKT(陽性 vs.陰性)、p-eIF4E(陽性 vs.陰性)、p-S6(陽性 vs.陰性)による多変量解析では p-eIF4E 過剰発現は、腫瘍病期とともに独立した予後不良因子であることが判明した(P = 0.004)。一方、PTEN 蛋白発現の減弱は全 NSCLC 例中 6.4%と限られ、予後を含めた臨床像との相関は確認できなかった。以上より、eIF4E が AKT 経路を介し NSCLC の増殖、生命予後に重要な役割を果たしていることが示唆された。

以上、本研究は、肺癌における新しい予後因子の解明に貢献し、今後の治療戦略を考えるうえで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 22 年 3 月 2 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。

要旨公開可能日： 年 月 日 以降