

氏 名	なが やま さとし 長 山 聡
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2546 号
学位授与の日付	平 成 15 年 3 月 24 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 分 子 医 学 系 専 攻
学位論文題目	Altered Expression of the Receptor and Ligand in the TGF β Signaling Pathway in Diffusely Infiltrating Colon Carcinoma (瀰漫浸潤型大腸癌における TGF β シグナル伝達系のレセプター及びリガンドの発現変化に関する検討)
論文調査委員	(主 査) 教 授 千 葉 勉 教 授 武 藤 誠 教 授 今 村 正 之

論 文 内 容 の 要 旨

瀰漫浸潤型大腸癌（以下 DICC）は著明な間質増生を伴った浸潤性の強い、極めて予後不良な疾患群で、通常型大腸癌（以下、CCC）とは異なった、特異な臨床病理学的な像を呈することが知られている。しかしながら、このような特徴の分子レベルでの解析は十分にはなされていない。DICC は臨床的に早期診断が困難であり、診断時にはかなり進行した状態であることが多いということも予後不良の原因の一つであろうが、DICC の腫瘍細胞そのものが生物学的に悪性度が高いという可能性も考えられる。一般に、大腸癌の進展に関しては APC β catenin 系の異常が関与していることは知られているが、Hereditary nonpolyposis colon cancer syndrome (HNPCC) に代表されるように transforming growth factor（以下、TGF） β 伝達系の異常が癌化に関与していると考えられる疾患群も存在する。TGF β 伝達系の主な作用は間質の増生促進作用や細胞の増殖抑制作用であり、TGF β 伝達系の破綻が癌細胞の増殖促進に寄与していると考えられている。DICC の病理組織学的特徴と類似した、胃癌のスキルス癌において TGF β 伝達系の異常が報告されていることや、TGF β の間質増生作用に注目すると、DICC の臨床病理学的特徴の成因に TGF β 伝達系が関与していることが類推される。そこで、我々は DICC 32症例と通常型大腸癌60症例を対象に、TGF β シグナル伝達系における受容体とリガンドの発現状況を検討した。免疫組織化学染色において、DICC での TGF β 1 の発現陽性率は18/32(56.3%) で CCC での陽性率14/60(23.3%) と比較して有意に高く ($p < 0.05$)、DICC の中でも特に間質増生の著明な scirrhou type にて顕著であった。一方、TGF β typeII receptor（以下、RII）の発現は DICC 15症例（15/32(46.9%））において発現が消失しており、CCC での発現陰性率10/60（16.7%）に比較して有意に高く、DICC の臨床病理学的特徴と TGF β 伝達系との関連が示唆された。さらに RII の発現が低下していた DICC 15症例において RII 発現低下の原因を分子レベルで検索した。Exon3 と 7、およびプロモーター領域の遺伝子変異解析により、2 症例で体細胞変異を同定した。一例は Exon7 の kinase ドメインでのミスセンス変異（Cys533Tyr）であり、もう一例はコアプロモーター領域の Sp1 結合部位と想定される領域での G から C への変異であった。Exon7 の kinase ドメインでの変異についてはこれ以上の解析は今回行っていないが、文献的にはこの領域での変異が発現減弱に関与していることが示されている。また、プロモーター領域での変異に関してはルシフェラーゼアッセイにおいて、変異により転写活性が低下すること、さらに EMSA において、Sp1 および Sp3 以外の未知の転写因子の結合が変異により阻害されることを示し、プロモーター領域での変異が RII 発現低下の原因になりうることを示唆された。なお、プロモーター領域のメチル化は15全症例において検出できなかった。これらのデータを総合的に判断すると、今回明らかとなった遺伝子変異が RII 発現低下の原因の一つである可能性はあるものの、DICC での RII 発現減弱症例の大多数は、これらとは別の機序に起因することが予想され、今後の更なる検討が必要と考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

瀰漫浸潤型大腸癌（DICC）は著明な間質増生を伴う浸潤性の強い難治癌である。その分子機構は不明である。申請者は

DICC32症例と通常型大腸癌（CCC）60症例を対象に，transforming growth factor（TGF） β 1とTGF β typeII receptor（RII）の発現状況を検討した。免疫組織化学染色において，DICCでのTGF β 1の発現はCCCに比して亢進しており，これは間質増生の強い scirrhous type において顕著であった。RII 発現は DICC において有意に減弱していた。申請者は RII の発現が低下していた DICC 15症例のうち，2 症例で体細胞変異を同定した。1 例は exon7 の kinase domain でのミスセンス変異（Cys533Tyr）で，他の 1 例はプロモーター領域の Sp1 結合部位と想定される領域の変異であった。後者に関しては変異により転写活性が低下すること，Sp1，Sp3 以外の未知の転写因子の結合が変異により阻害されることを明らかにした。RII 発現低下の原因がプロモーター領域の変異であることが示唆された。DICC での RII 発現減弱症例の多くは，今回とは別の機序に起因することが予想される。本研究は瀰漫浸潤型大腸癌の pathogenesis の一端を明らかにして，難治性消化器癌の診療に寄与するところが大である。したがって本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお，本学位授与申請者は，平成15年2月6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。