

京都大学	博士（医学）	氏 名	三野 暢哉
論文題目	A Disintegrin and Metalloprotease 12 (ADAM12) is a Prognostic Factor in Resected Pathological Stage I Lung Adenocarcinoma (A Disintegrin and Metalloprotease 12 (ADAM12) は切除された I 期肺腺癌における予後因子である)		
(論文内容の要旨)			
A disintegrin and metalloproteases (ADAMs) は、disintegrin ドメインと metalloprotease ドメインを併せ持つ、細胞膜上の多機能タンパクである。現在、30 種類以上が同定され、その構造はヘビ毒メタロプロテアーゼと類似している。ADAMs ファミリーのひとつである ADAM12(A disintegrin and metalloprotease 12)は、タンパク分解、リガンド前駆体の切断・リガンド分泌、細胞接着・細胞融合・アポトーシスへの関与など多くの機能を持ち、悪性腫瘍、アルツハイマー病、関節炎、心肥大などの疾患に関与することが知られている。悪性腫瘍における ADAM12 の過剰発現は、乳癌・胃癌・大腸癌・肝臓癌・肺癌・膀胱癌・前立腺癌・神経膠芽細胞腫などで確認されているが、臨床病理学的因子との関連を示した報告は少なく、予後との関連を明らかにしたものは無い。そこで本研究では、肺腺癌の切除検体における ADAM12 の発現を調査し、術後予後を含む臨床病理学的因子との関連を分析した。 切除検体での実験に先立ち、細胞株 19 種(肺癌細胞株 17 種および正常細胞株 2 種)における、細胞膜貫通型 ADAM12(ADAM12-L)と分泌型 ADAM12(ADAM12-S)の mRNA 発現を調査した。ADAM12-L は細胞株により様々な程度で発現が見られたが、ADAM12-S の発現は今回調査した全ての細胞株において検出されなかった。このため、切除検体を用いた実験では ADAM12-L のみを調査した。 2001 年から 2003 年の間に当科において術前治療なしで完全切除された病理病期 I 期の肺腺癌 84 例を対象に、定量 RT-PCR 法により ADAM12-L の mRNA 発現を、また、免疫組織染色法により ADAM12-L の腫瘍内での局在を調査した。 肺腺癌 84 例における ADAM12-L mRNA 発現は、GAPDH mRNA 比で、0～53.8% であった。全 84 例を中央値で ADAM12-L 低発現群 42 例・高発現群 42 例の 2 群に分け、臨床病理学的因子との関連を分析した。年齢・性別・喫煙歴・術式・術後治療において、2 群間に有意な偏りは見られなかった。ADAM12-L 高発現群は低発現群に比べ、腫瘍分化度のより低い症例が多く、術後再発が有意に多いことが判明した。また、2 群の生存曲線を解析したところ、ADAM12-L 高発現群は低発現群に比べ、有意に術後予後が不良であることが示された。多変量解析により、ADAM12-L の mRNA 高発現は、独立した有意な予後不良因子であることが示された。			

免疫組織染色では、ADAM12-L は主に腫瘍細胞に発現しており、腫瘍間質では検出されなかった。 結論として、病理病期 I 期の肺腺癌において、ADAM12-L 高発現群は、腫瘍分化度がより低く、術後の肺癌再発が有意に多く、予後が不良であることが判明した。また、多変量解析の結果、ADAM12-L mRNA 高発現は有意な予後不良因子であった。
（論文審査の結果の要旨） 本研究では、細胞株および肺腺癌の切除検体におけるA disintegrin and metalloprobease 12（ADAM12)の発現と臨床病理学的因子との関連が調査された。 まず、細胞株19種における細胞膜貫通型ADAM12(ADAM12-L)と分泌型(ADAM12-S)のmRNA発現が調査され、ADAM12-Lは細胞株により様々な程度で発現が見られたが、ADAM12-Sの発現は19種全ての細胞株で検出されなかった。 次に、切除された病理病期1期の肺腺癌84例を対象に、定量RT-PCR法によりADAM12-LのmRNA発現が調査された。発現の中央値でADAM12-L高発現群と低発現群の2群に分けられ、臨床病理学的因子との関連が解析された。ADAM12-L高発現群は低発現群に比べ、より腫瘍分化度が低く、術後再発が多く、予後不良であることが示された。さらに多変量解析により、ADAMI2--LmRNA高発現は独立した有意な予後不良因子であることが示された。 続いて、免疫組織染色法により、ADAM12-Lは主に腫瘍細胞に発現しており、腫瘍間質では発現していないことが示された。 以上の研究はA disintegrin and metalloprotease 12(ADAM12)の発現と肺癌の臨床病理学的因子との関連の解明に貢献し、肺癌の分子生物学的研究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21年11月9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