京都大学	博士（医学）	氏　名	長井　信二郎
論文題目	A novel classification of MUC1 expression is correlated with tumor differentiation and postoperative prognosis in non-small cell lung cancer (非小細胞肺癌における MUC1 発現の新規分類法は腫瘍分化度および術後生命予後に関与する)		

（論文内容の要旨）

MUC1 は、特徴的な 20 アミノ酸の繰り返し配列をもつコアタンパクと、豊富な糖鎖を有する膜貫通型糖タンパクで、正常組織では主として腺管上皮細胞の管腔側細胞膜に発現し、粘液とともに細胞表面保護を担う。腫瘍組織においては、高発現、非極性発現、糖鎖減少などが観察される一方、細胞–細胞間あるいは細胞–細胞外マトリックスの接着阻害、および細胞内の増殖シグナルとの相互作用が報告されており、悪性腫瘍の増殖、進展に関与するとされる。また、コアタンパクにおける特定のアミノ酸配列は高い抗原性を有し、抗腫瘍免疫原として注目されている。MUC1 の腫瘍組織における異常発現は、種々の固形腫瘍で有意な予後因子として報告されているが、非小細胞肺癌における臨床病理学的意義は確立されていない。

所属リンパ節郭清を伴う原発腫瘍切除が行われた、術後病理病期 1 期から３A 期の非小細胞肺癌 62 例を対象として、原発腫瘍組織における MUC1 の免疫組織化学染色を行った。コアタンパクの特定のアミノ酸配列を主なエピトープとするモノクローナル抗体（CA15-3、クローン DF3）を一次抗体とした。MUC1 の発現様式を、極性高発現（HP）群、極性低発現（LP）群、非極性発現（D）群の３群に新たに分類し、臨床病理学的因子および術後生命予後との関連を検討した。

24 例（38.7%）が HP 群、21 例（33.9%）が LP 群、17 例（27.4%）が D 群に分類された。非小細胞肺癌全体では、高分化癌は HP 群が有意に多く、中分化および低分化癌は LP 群、D 群が多かった。1 期症例は HP 群が多く、2 期、３A 期では LP 群、D 群が多かった。HP 群は腺癌にのみ観察され、多くの扁平上皮癌症例が D 群に分類された。腺癌のみで検討を行うと、高分化腺癌の多くが HP 群であり、D 群は観察されなかった。中分化および低分化腺癌では LP 群、D 群が多かった。腺癌のみの対象群では、病期や腫瘍の進展度（T 因子、N 因子）との関連はみられなかった。

非小細胞肺癌全体での術後 5 年生存率は、HP 群 78.3%、LP 群 51.5%、D 群 56.2%であり、HP 群と D 群との間に有意差がみられた（P=0.042、generalized Wilcoxon test）。腺癌のみの対象群では、HP 群 78.3%、LP 群 51.4%、D 群 40.0%であり、HP 群と D 群との間に有意差がみられた（P=0.039、log rank test、 P=0.012、generalized Wilcoxon test）。更に、腺癌症例の多変量解析では、D 群はリンパ節転移とともに独立した予後因子であった。

以上より、MUC1 コアタンパクの発現様式を極性の有無の観点から分類することで、MUC1 の発現が非小細胞肺癌の分化度および術後生命予後に関与することが明らかとなった。非極性発現は予後不良因子であり、その傾向は腺癌においてより顕著であった。

（論文審査の結果の要旨）

本研究は、膜貫通型糖タンパクMUC1の癌細胞における発現様式の変化に着目し、非小細胞肺癌におけるその臨床的意義についての解明を試みた。申請者らは、糖鎖の変化によって露出するMUC1のコアタンパクに対する抗体を使用し、完全切除後の非小細胞肺癌組織の免疫組織染色を行い、染色されたMUC1の発現様式を、極性発現および非極性発現の二つの観点から新たに3群に分類した。

検討の結果、非小細胞肺癌62例は、HP（極性高発現）群24例、LP（極性低発現）群21例、D（非極性発現）群17例に分類された。女性、腺癌、高分化癌、早期癌にHP群が多く、扁平上皮癌、中分化ないし低分化癌、進行癌ではD群が多かった。

腺癌のみ47例の検討では、HP群24例、LP群17例、D群6例であり、女性、高分化癌でHPが多く、腫瘍分化度との相関を示した。腫瘍の進行度との関連はなかったが、生存分析ではD群はHP群に比し有意に予後不良であり、多変量解析もこの結果を支持した。

結論として、本論文は、非小細胞肺癌におけるMUC1発現の新たな3群分類法が、腫瘍分化度のよい指標であり、とくに腺癌においては有用な予後因子となりうることを初めて示した。

以上の研究は、腺癌の生物学的特性を解明する上で意義深く、非小細胞肺癌の克服に向けて寄与するところ大である。従って、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20年7月15日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、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