

氏 名	まつ 松 たに 谷 やす 泰 お 男
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1773 号
学位授与の日付	平 成 14 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Inverse correlation of thioredoxin expression with estrogen receptor- and p53 - dependent tumor growth in breast cancer tissues (乳癌組織のエストロゲンレセプター及び p53 依存性増殖と乳癌組織のチオレドキシン 発現との間の逆相関)に関する研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 千 葉 勉 教 授 今 村 正 之 教 授 山 岡 義 生

論 文 内 容 の 要 旨

チオレドキシン (TRX) は大腸菌リボ核酸還元酵素に対するプロトン供給因子として同定された蛋白質である。ヒト TRX は成人 T 細胞白血病 (ATL) 由来因子 (ADF) として分離され、細胞増殖と強く関連する蛋白であると考えられた。それ以外にも TRX は酸化ストレスに対する防御因子としての作用や様々な転写因子の共役因子としての作用があることが知られている。最近、TRX はヒト乳癌細胞においてエストロゲンレセプター (ER) や癌抑制遺伝子 p53 の転写活性を促進している可能性が *in vitro* で示された。ER や p53 は乳癌細胞増殖に大きな影響を与えていることが考えられるタンパク質であり、TRX はこれらの蛋白質の存在下で乳癌細胞増殖に大きな影響を及ぼしている可能性が考えられる。そこで我々は TRX が乳癌増殖に及ぼす影響とその機構を解析するために TRX と ER 及び p53 との機能的関連を、乳癌切除標本を用いて検討した。具体的には TRX 陽性例及び陰性例のそれぞれにおいて、ER 発現とその転写標的分子 pS-2 及び細胞分裂像の個数 (mitotic index: MI) との関係、さらに p53 発現と MI との関係を乳癌原発巣のパラフィン包埋切片に TRX, pS-2, p53 の免疫組織染色を行うことにより検討した。その結果、(1)検討した147例中 TRX 陽性は123例で、TRX 陽性群中、ER 陽性例 (n=62) は ER 陰性例 (n=61) に比べ高い pS-2 染色性と低い MI を示し、p53 陰性例 (p53 に mutation が無いと考えられる例, n=76) は p53 陽性例 (n=47) に比し低い MI を示した。(2) TRX 陰性群ではこのような相関を ER と pS-2, ER と MI 或いは p53 と MI において認めなかった。(3) ER 陽性でかつ p53 陰性群 (ER(+)/p53(-) group, n=61) では、MI は TRX 陽性例 (n=46) が TRX 陰性例 (n=15) に比し有意に MI が低かった。(4) ER や p53 のいずれか或いは双方に免疫組織学的な発現の異常が認められるその他の群 (n=86) では、TRX の発現と MI との間に相関を認めなかった。(5) TRX 陽性かつ ER 陽性/p53 陰性群 (n=46) では、乳癌の予後と強く相関するとされる histological grade が、それ以外の群 (n=101) より有意に低かった。これらの結果より TRX は乳癌細胞において ER 及び p53 依存性の腫瘍増殖を制御している可能性が示唆された。すなわち ER 陽性で p53 に変異のない (wt-p53 陽性) 乳癌症例では、TRX は予後因子 (TRX 発現例は予後良好) となり得ることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

チオレドキシン (TRX) は成人 T 細胞白血病 (ATL) 由来因子 (ADF) の homologue で、増殖関連因子、酸化ストレスへの防御因子、転写因子の共役因子等の作用が知られている。最近 TRX は、エストロゲンレセプター (ER) や癌抑制遺伝子 p53 の転写活性を促進する可能性が *in vitro* で示され、これらの蛋白質と共に乳癌細胞増殖に影響していると考えられる。そこで申請者は TRX と乳癌増殖との関連を解析する目的で、TRX と ER 及び p53 との機能的関連を乳癌切除標本を用いて検討した。乳癌原発巣のパラフィン包埋切片に TRX, pS-2, p53 の免疫組織染色を行い、TRX 陽性例と陰性例とに分け、ER 発現とその転写標的分子 pS-2 及び細胞分裂像の個数 (mitotic index: MI) との関係、p53 発現と MI との関係を検討した。

その結果、(1)147例中 TRX 陽性は123例であった。(2) TRX 陽性例では ER 陽性群は ER 陰性群に比べ高い pS-2 染色性

と低い MI を示し、p53 に mutaion のない p53 陰性 (wt-p53 陽性) 例は、p53 陽性例に比し低い MI を示した。(3)ER 陽性/p53 陰性群では、TRX 陽性例が TRX 陰性例に比し有意に MI が低く、TRX 陽性かつ ER 陽性/p53 陰性群では、予後と強く相関する histological grade が有意に低かった。以上より TRX は乳癌細胞において ER 及び p53 を通じ腫瘍増殖を制御することが示唆された。また、ER 陽性で p53 に変異がなく、TRX が陽性であれば予後良好であり、TRX が予後因子となり得ることが示唆された。

以上の研究は乳癌の増殖制御因子の解明に貢献し、乳癌の予後の予測及びその治療に寄与するところが多い。

従って、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。

尚、本学位授与申請者は、平成14年1月7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。