

氏 名	たけ なか かず まさ 竹 中 一 正
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3000 号
学位授与の日付	平 成 18 年 3 月 23 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 外 科 系 専 攻
学位論文題目	Expression of a novel matrix metalloproteinase regulator, RECK, and its clinical significance in resected non-small cell lung cancer (切除非小細胞肺癌における新規 MMP 制御因子 RECK の発現とその臨床的意義)
論文調査委員	(主 査) 教 授 真 鍋 俊 明 教 授 三 嶋 理 晃 教 授 瀬 原 淳 子

論 文 内 容 の 要 旨

【背景と目的】 RECK (reversion-inducing-cysteine-rich protein with Kazal motifs) は京都大学分子腫瘍学野田亮教授らによりクローニングされた matrix metalloproteinases (MMP) 制御遺伝子である (Proc Natl Acad Sci USA, 95(22): 13221-6, 1998, Cell 107:789-800, 2001)。基礎的研究において RECK は腫瘍細胞の浸潤能・転移能を低下させ、腫瘍血管新生を抑制することが示されているが、その臨床的意義は明らかでない。唯一肝細胞癌切除標本において、RECK 高発現症例の予後が低発現症例と比較して良好であることが報告されているのみである。そこで本研究では、非小細胞肺癌組織における RECK の発現を調べ、臨床像との関連や他の生物学的マーカーおよび血管新生因子との関連について検討を行うことで、肺癌における RECK の臨床的意義を検討した。

【対象と方法】対象は完全切除術を施行した病理病期 I - IIIA 期非小細胞肺癌症例のうち、術前療法施行例を除く 171 例であった。RECK 発現の検討は、野田教授より供与されたモノクローナル抗体を用いて免疫組織学的に行った。また腫瘍増殖係数、アポトーシス係数、主要な血管新生促進因子である血管内皮増殖因子 (VEGF)、および腫瘍内血管密度 (IMVD) との関係について検討した。

【結果と考察】171 例のうち、RECK 強発現が 80 例 (46.8%)、RECK 弱発現が 91 例に認められた。RECK 発現と増殖係数・アポトーシス係数との間には関連を認めなかったが、RECK 発現と IMVD の間に有意な逆相関を認めた。すなわち RECK 強発現症例の IMVD は弱発現症例の IMVD に比べ有意に低下していた ($P=0.008$)。特に VEGF の発現が強い症例において、RECK 強発現例における IMVD の低下が顕著であった。このことは RECK が VEGF によって生じる血管新生を抑制する可能性を示唆する。予後に関する検討では、RECK 強発現症例の 5 年生存率は 75.8% で、RECK 弱発現症例 (54.3%) と比較して有意に良好であった ($P=0.016$)。病理病期別の検討では、IIIA 期症例において RECK 強発現症例が RECK 弱発現症例より有意に予後良好であった (62.3% および 29.9%, $P=0.025$)。

また組織型別には腺癌症例で、腫瘍の分化度別には低分化癌症例において、RECK の発現が予後に与える影響が強かった。多変量解析では RECK 発現 ($P=0.009$) が有意に独立した予後因子であることが確認された。

【結語】RECK は非小細胞肺癌患者の新たな予後因子であることが明らかとなった。同時に、RECK が腫瘍血管新生を抑制することが臨床検体においても示されたことにより、非小細胞肺癌治療における新たな分子標的となる可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

MMP 制御因子である RECK は、基礎的研究においては腫瘍細胞の浸潤能・転移能を低下させ、腫瘍血管新生を抑制することが示されているが、その臨床的意義は明らかでない。そこで本研究では、非小細胞肺癌手術標本における RECK の発現を調べ、臨床像との関連や他の生物学的マーカーおよび血管新生因子との関連について検討をおこなった。

完全切除術を施行した病理病期 I - IIIA 期非小細胞肺癌 171 例を対象とし、免疫組織学的に RECK の発現を検討した。

RECK 発現と増殖係数・アポトーシス係数との間には関連を認めなかったが、RECK 強発現例の腫瘍内血管密度は弱発現例のそれと比べ有意に低下していた。特に VEGF の発現が強い症例において、RECK 強発現例における腫瘍内血管密度の低下が顕著であった。このことは RECK が VEGF によって生じる血管新生を抑制する可能性を示唆する。予後に関する検討では、RECK 強発現例の予後は RECK 弱発現例と比較して有意に良好であり、多変量解析でも RECK 発現が有意に独立した予後因子であることが確認された。以上より、RECK が非小細胞肺癌の新たな予後因子であると同時に、腫瘍血管新生を抑制し非小細胞肺癌治療における新たな分子標的となる可能性が示された。

以上より本研究は、RECK の機能解明に寄与し、また今後の肺癌の診断、治療に貢献するものと考えられる。

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。

なお本学位授与者は、平成18年3月9日実施の論文内容とそれに関連した研究分野なら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。