

氏 名	みや はら りょう 宮 原 亮
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2392 号
学位授与の日付	平 成 13 年 5 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 neural cell adhesion molecules (polysialated form of neural cell adhesion molecule and L1-cell adhesion molecule) on resected small cell lung cancer specimens: in relation to proliferation state (小細胞肺癌切除標本における神経細胞接着分子(ポリシアル酸付加型神経細胞接着分子、及び L1 神経細胞接着分子)の発現と細胞増殖指標との関連について)
論文調査委員	(主 査) 教 授 日 合 弘 教 授 月 田 承 一 郎 教 授 和 田 洋 巳

論 文 内 容 の 要 旨

肺癌の術後術後成績を左右するのは再発であるが、再発形式は遠隔転移によるものがほとんどである。転移に関与するものとして多くの因子が検討されているが、我々の教室では細胞表面の蛋白質や脂質に付着する糖鎖に着目している。細胞表面の糖鎖の系統的解析を行ったところ、癌組織と、正常組織を比較すると陰性荷電の強い糖鎖が明らかに高発現しており、ポリシアル酸であることを同定し過去に報告した(田中)。このポリシアル酸は哺乳動物においては大部分が神経細胞接着分子(NCAM)に付加されるといわれている。NCAMは神経系の発生過程において重要な役割を果たすことが知られているが、神経系の腫瘍及び、呼吸器外科の分野においては神経内分泌腫瘍に発現がみられる事が知られている。陰性荷電の強いポリシアル酸がNCAMに強く発現すると細胞間の接着力を弱める事を介して腫瘍細胞の動態に影響を与える可能性がある。非小細胞肺癌については我々の検討により病期の進展と予後の両方に関与することが示された。NCAMは従来肺小細胞癌に発現していることが知られているがポリシアル酸の発現の有無により予後を規定する因子となり得るかどうかなかを検討する必要があると考えた。それに加えて、最近神経芽細胞腫細胞株 IMR-32 の膜表面蛋白に対するモノクローナル抗体 N-A8 が作成され、L1 細胞接着分(L1-CAM)に対する特異的なモノクローナル抗体であることを報告し、この抗体を用いた肺癌細胞株に対する免疫蛍光染色の検討において、肺腺癌細胞株 PC-14 及び肺小細胞癌細胞株 Lu-139, SBC-1 で、L1-CAM の発現を確認した(石井)。L1-CAM も NCAM と同様に神経系腫瘍細胞、正常血液細胞及び造血系腫瘍細胞上に発現が見られることが確認されている細胞接着分子であるが、肺小細胞癌にも発現し何らかの役割を果たしている可能性があると考えられるため、今回我々は小細胞肺癌症例の外科切除標本をこの二つのモノクローナル抗体を用いて腫瘍マーカーとなり得るか、予後因子となり得るかについて検索することとした。京都大学胸部疾患研究所付属病院で切除術を受け小細胞肺癌症例17例を対象とし、免疫組織染色を行った。L1-CAM は全例で発現していた。NCAM は15/17例88.9%で陽性と判断した。ポリシアル酸側鎖は9/17例52.9%で陽性と判断した。NCAM の発現は15例(88.2%)で陽性であった。NCAM を発現している症例のうちポリシアル酸の付加されているものは9例(60%)であった。従来よりのマーカーである神経特異的エノラーゼ、シナプトフィジン、クロモグラニン A が陽性であったのはそれぞれ17例(100%)、17例(100%)、14例(82.3%)であった。また当科で切除術を受けた非小細胞肺癌症例57例のうち NCAM の発現のみられるものは9例、15.8%であった。従って NCAM は従来よりのマーカーと同様に小細胞肺癌のマーカーとなる可能性がある。また小細胞肺癌を NCAM へのポリシアル酸の付加の有無により二つのグループに分けてその生存曲線を比較するとポリシアル酸の付加のない群の方が生存期間の長い傾向があった($p=0.050$)。現在まで小細胞肺癌の予後因子については明確なものがなかったが、NCAM 上のポリシアル酸の発現が予後因子となる可能性がある。さらに今回の結果により小細胞肺癌、非小細胞肺癌の別を問わずポリシアル酸の発現によって肺癌の臨床動態を分類する事が出来るのではないかと考えている。

論文審査の結果の要旨

本研究は、呼吸器外科における細胞表面糖鎖に関する研究及びウイルス研究所内共同研究者による L1-CAM に対する抗体作成を受けて、肺原発の神経内分泌悪性腫瘍（比較的低悪性度のカルチノイドと高悪性度の小細胞肺癌）切除組織における NCAM 及びポリシアル酸の発現、或いは L1-CAM の発現が、臨床的にどのような意義があるかについて免疫組織学的に研究したものである。ポリシアル酸の陽性比率はカルチノイド11例中2例18.2%、小細胞肺癌で17例中10例58.8%であり、統計学的に有意差を持って、低悪性度群のポリシアル酸発現度が低かった。従って、ポリシアル酸の発現の有無は、小細胞肺癌を低悪性度神経内分泌腫瘍から鑑別するための補助マーカーとなる可能性が示された。また、小細胞肺癌症例のうち NCAM とポリシアル酸がともに発現している群と NCAM は発現しているがポリシアル酸は発現していない群の2群について生存率を比較した。その結果、前者の5年生存率は55%であり、後者の5年生存率は66%であり、両群間の生存率を比較すると前者の予後が有意に悪く、ポリシアル酸の発現が予後を規定する因子となる可能性が示された。L1-CAM については発現していることは解ったが、意義については今後の課題である。以上の研究は小細胞肺癌の治療戦略決定における判断因子の解明に貢献しポリシアル酸の臨床的な重要性の認識に寄与するところが多い。

従って本論文は博士（医学）の学位論文として価値のあるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成13年3月21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。