

平成24年2月

春木朋広 学位論文審査要旨

主査 西村元延
副主査 井藤久雄
同 清水英治

主論文

Geminin expression in small lung adenocarcinomas: Implication of prognostic significance

(小型肺腺癌におけるジェミニン発現と予後との関連)

(著者：春木朋広、庄盛浩平、濱本佑樹、谷口雄司、中村廣繁、井藤久雄)

平成23年 Lung Cancer 71巻 356頁～362頁

学 位 論 文 要 旨

Geminin expression in small lung adenocarcinomas: Implication of prognostic significance

(小型肺腺癌におけるジェミニン発現と予後との関連)

真核生物では1回の細胞周期に1度だけ染色体が複製されるように厳密な制御を受けている。この制御のうち複製開始点にCdt1などの蛋白が結合し、Minichromosome maintenance (MCM) 複合体をuploadして複製開始可能な状態となることをライセンス化と呼ぶ。一方、GemininはCdt 1 に結合しMCM複合体が再uploadされるのをおさえ、同一細胞周期内において再度ライセンス化されるのを防ぐ。GemininはS・G2・M期で発現しDNA複製阻害機能がみられるため、腫瘍抑制的特性を有する可能性を示唆されている。本研究において、小型肺腺癌におけるGemininの発現と臨床病理学的背景因子及び予後との関連について検討を行った。

方 法

肺癌細胞株5株でのGemininの発現をwestern blotで検討した。また外科的切除が施行され、ホルマリン固定、パラフィン包埋された腫瘍径3 cm以下の小型肺腺癌組織100例を対象とし、抗MCM7抗体、抗Geminin 抗体、抗Ki67 抗体を用いて免疫組織化学的検討を行った。連続切片を用い高発現部位の少なくとも1000細胞をカウントし陽性標識率 (Labeling index:LI) を算出した。

結 果

対象症例の平均年齢は68.1歳(男性51例、女性49例)、組織亜型は、BAC 25例、acinar 7例、papillary 19例、solid with mucin 8例、mixed subtype 41例であった。

肺癌細胞株5株すべてにおいてGemininの発現を認めた。陽性標識率(LI)はGeminin、Ki67、MCM7それぞれ7.5、12.3、18.5%であった。BACはnon-BACに比べ、Geminin、Ki67、MCM7すべてのLIが有意に低値であった。Geminin高発現群は低発現群に比べ有意に生存率が低かった(log rank検定: $p < 0.01$)。Cox比例ハザード解析では、MCM7高発現群、Geminin高発現群は、有意な予後不良因子であった。

考 察

MCM複合体はMCM2～7の6量体を形成しDNAヘリカーゼ活性を持つとされ、ほぼ全ての細胞周期で発現し増殖活性の高い部位で発現が亢進する。大腸癌や乳癌などいくつかの悪性腫瘍で発現が亢進し、臨床病理学的因子や予後との関連が報告されている。一方、Gemininはその細胞周期における役割からDNA複製阻害機能があり腫瘍増殖に対し抑制的に働くと考えられ、星状細胞脳腫瘍などではGeminin高発現が良好な予後と関連するとの報告がある。しかし、乳癌や腎癌などにおけるGeminin高発現は不良な予後と関連するとの報告もあり、悪性腫瘍におけるGemininの役割については未だ解明されていないのが現状である。本研究では、Geminin高発現群は、Ki-67高発現群やMCM7高発現群と同様に有意に予後不良であり、多変量解析においても有意な予後不良因子であった。肺腺癌は早期病変の完全切除例でも再発率が高く予後不良である。今回の検討で用いた、腫瘍細胞の増殖活性を反映するバイオマーカーによつて的確に予後を予測し、生物学的悪性度の高いと考えられる症例に対して、積極的な術後補助治療を行うことは重要である。また、そうしたバイオマーカーが、今後の癌の個別化治療においても非常に重要な役割を果たすものと思われる。今後さらに症例を積み上げ、詳細な検討を行う必要があると考えられた。

結 論

小型肺腺癌におけるGemininの発現は、既存の増殖活性因子であるKi67発現やMCM7発現と同様に、有用な予後予測因子となりうる可能性が示された。