

氏名	金 貴 善
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 号
学位授与の日付	平成16年3月31日
学位授与の要件	医学研究科病理系病理学(二)専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Expression and Intracellular Localization of FKHL1 in Mammary Gland Neoplasms (ヒト・フォークヘッド 遺伝子産物 (FKHL1) の乳癌にお ける発現及び細胞内の局在の検討)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 田中 紀章 教授 平松 祐司

学位論文内容の要旨

ヒト・フォークヘッドファミリーの一つである FKHL1 は、形態形成や、細胞周期調節、アポトーシスの制御など、現在まで、多彩な機能の報告がなされている。我々は、今回、ヒト癌組織における FKHL1 の発現と活性化を検索するため、FKHL1 を特異的に認識するパラフィン切片応用可能な新規ポリクローナル抗体を作成し、ヒト乳腺原発良性腫瘍と浸潤性乳管癌外科材料計 163 症例について FKHL1 の発現の有無及び細胞内の局在を検討した。非腫瘍性乳腺・乳管上皮では FKHL1 は細胞質に局在していた。良性腫瘍である乳管内乳頭腫では 94% (16/17)、線維腺腫では 91% (31/34) で正常乳管上皮と同様に細胞質に発現が見られた。一方、浸潤性乳管癌では FKHL1 は 83%(93/112)乳癌症例にその発現がみられたが、良性腫瘍とは異なり、癌細胞には活性型の発現が主に現れた(66/93, 71%)。この特異的な現象は硬癌及び乳頭腺管癌において著明に観察された。また、FKHL1 陽性症例の中で検討すると、リンパ節転移のある症例では、90%(33/35)以上が FKHL1 活性化状態であった。これらのことから、FKHL1 の活性化は *in vivo* で乳癌の悪化に多様な役割を果たしている可能性が考えられる。

論文審査結果の要旨

本研究は形態形成、細胞周期やアポトーシスの制御などに多彩な機能を示すヒトフォークヘッド転写因子群の一つ、FKHL1(FOXO3A)がヒト乳癌細胞でどのような役割を果たしているかについて解析したものである。本研究者はまずこの遺伝子産物に対する免疫組織染色用の特異的ポリクローナル抗体を作成することから始め、着実な研究成果を挙げた。

本タンパク質の発現はヒト癌においては健常組織との対比から乳癌組織が最も意味深いと示唆された。非腫瘍性組織ではFKHL1は細胞質に分布していたが、乳癌組織のうち良性腫瘍では同様に細胞質に発現が見られた。一方、悪性腫瘍組織ではFKHL1は主に核に分布する活性化型として検出された。これは硬癌や乳頭腺管癌において特に顕著であり、またリンパ節転移陽性例でも90%以上が活性化型であった。これらのことからFKHL1は乳癌の悪化に関与することが強く示唆された。

以上のように、本研究はフォークヘッド転写因子群の一つであるFKHL1が乳癌の悪化、特にリンパ節転移と関連することを示したもので、意義ある研究成果と認めた。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。