

学位授与番号	医博甲第1390号
学位授与年月日	平成11年11月30日
氏名	宮永太門
学位論文題目	非小細胞性肺癌における p16/MTS1遺伝子変異と蛋白発現の臨床的意義に関する検討
論文審査委員	主査 教授 渡邊洋宇 副査 教授 三輪晃一 教授 磨伊正義

内容の要旨及び審査の結果の要旨

p16/MTS1 (multiple tumor suppressor gene 1) の発現異常は種々の癌細胞株や臨床検体で報告され、新たな癌抑制遺伝子として注目されている。p16/MTS1はRB蛋白のリン酸化を抑制し、細胞周期のG1期からS期への移行を制御することが明らかにされている。本研究では非小細胞性肺癌67例（腺癌39例、扁平上皮癌28例）を対象とし、p16/MTS1遺伝子異常とその蛋白発現異常を観察し、臨床病理学的因子及び予後との関連について検討した。

p16/MTS1遺伝子変異の有無の判定にはPCR-SSCP法を用い、LOH (loss of heterozygosity) の有無は染色体9p21のマイクロサテライトマーカーを用いて検索した。また、p16/MTS1発現は免疫組織化学的に検討し、CAS200イメージ分析装置を用い陽性面積比で表した。得られた結果は以下の通りである。

1. p16/MTS1遺伝子の構造異常は15例(22.4%)に、LOHは26例(38.8%)に認められた。p16/MTS1遺伝子構造異常やLOHの有無と臨床病理学的因子との間には相関を認めなかった。
2. 全症例のp16/MTS1陽性面積比は病期の進行とともに有意に低下した。組織型別にみると、扁平上皮癌ではN因子の増大に伴ってp16/MTS1陽性面積比は有意に低下した。また、腺癌では高分化型症例の陽性面積比は中、低分化型症例に比し有意な高値を示した。
3. p16/MTS1陽性面積比とp16/MTS1遺伝子構造異常との間には相関を認めなかった。LOHを認めた群のp16/MTS1陽性面積比はLOHを認めない群に比べ有意に低値を示した。
4. 全症例をp16/MTS1陽性面積比により高発現群と低発現群の2群に分けると、高発現群の5年生存率は62.5%で低発現群の19.2%に比べ有意に良好であった。

以上の研究によってp16/MTS1発現低下が非小細胞性肺癌の病期進行と深く関わっていることが明らかとなった。さらに肺癌におけるp16/MTS1の発現低下にLOHが関与しているものと思われた。また、p16/MTS1の発現程度はその予後予測因子の一つとなる可能性が示唆された。

以上、本研究は肺癌における遺伝子異常と蛋白発現を解析し予後との相関を明らかにしたものであり、価値ある研究と評価された。