

氏 名 鈴木 妙子
学 位 の 種 類 博士（医学）
学 位 記 番 号 甲第378号
学位授与年月日 平成24年3月30日
審 査 委 員 主査 教授 足立 経一
副査 教授 紫藤 治
副査 教授 内尾 祐司

論文審査の結果の要旨

肺癌においては、*epidermal growth factor receptor (EGFR)*遺伝子や*K-ras*遺伝子に変異が認められ、その検索が治療法の選択に重要な役割を果たしている。最近、肺癌にコリン作動性シグナル伝達に関わるcholineacetyltransferase (ChAT)やacetylcholine (ACh)受容体が発現しており、ACh受容体の活性化が肺癌の細胞増殖を刺激する可能性が指摘されている。申請者らは、慢性閉塞性肺疾患（COPD）と肺腺癌発生との関連性が高いことに着目し、喫煙の有無、COPDの有無によって発生した肺腺癌に分子生物学的な差異が生じているかを明らかにする目的で本研究を行った。

対象は島根大学医学部附属病院で2006年から2009年までに外科的切除され肺腺癌と診断された36症例で、腫瘍組織におけるAChM3受容体、ChAT、signal transducer and activator of transcription (STAT) 3、survivin、hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α)、interleukin 6 (IL-6)の発現の程度を免疫組織学的手法にて検討した。また、組織標本からDNAを抽出し、*K-ras*および*EGFR*の遺伝子変異を検索した。得られた結果を喫煙者（23名）と非喫煙者（13名）間で比較し、さらに喫煙者をCOPDを有する14名と有さない9例に分けて比較検討した。

非喫煙者腺癌では、ヒトの腫瘍細胞のアポトーシスを阻害し、血管新生に重要な役割を果たすことが明らかとなっているSTAT3が喫煙者腺癌に比して有意に高発現しており、その下流にあるsurvivinの発現も高くなっており、非喫煙者の肺癌においてSTAT3は重要な役割を果たすと考えられた。一方、COPDを背景にもつ腺癌では、AChM3受容体およびChATの発現がCOPDを有さない腺癌に比して有意に高くなっており、COPDに合併する腺癌の発生にコリン作動性シグナル伝達経路が大きく関与していることが明らかとなった。

以上のことから、今後多数例での追加検討が必要であるが、本研究にて非喫煙者にできた腺癌とCOPDを背景にした腺癌では異なる経路で発癌がおこっている可能性が明らかとなっており、COPDの治療薬である選択的AChM3受容体拮抗薬を用いることでCOPDからの発癌が抑制されるか否かの検討の必要性など今後の肺腺癌の予防、治療戦略を考える上で、重要な知見を得た研究と考えられる。