

氏名(生年月日)	フジ 藤	モト 本	タカ 崇	シ 司
本籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第2270号			
学位授与の日付	平成16年6月18日			
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)			
学位論文題目	Upregulation and overexpression of human X-box binding protein 1 (hXBP-1) gene in primary breast cancers (原発性乳癌におけるヒト X-box binding protein 1 (hXBP-1) 遺伝子の過剰発現と増幅に関する研究)			
主論文公表誌	Breast Cancer 第10巻 第4号 301-306頁 2003年			
論文審査委員	(主査) 教授 亀岡 信悟 (副査) 教授 丸 義朗, 吉原 俊雄			

論文内容の要旨

〔目的〕

小胞体シャペロンに関連する転写因子ヒト X-box binding protein 1 (hXBP-1) はエストロゲンレセプターと連動した発現が報告され、乳癌のホルモン依存性や発癌に関わっている可能性がある。しかし、乳癌の発癌との関連を示した報告はない。そこで乳癌における hXBP-1 の発現をヒト乳癌培養細胞株、切除乳腺組織を用いて検討した。

〔対象および方法〕

ヒト乳癌培養細胞株5種類および乳癌切除症例11例の癌部および正常乳腺組織の新鮮凍結検体を用い、semi-quantitative RT-PCR法で hXBP-1 発現の有無を検索した。PCR条件は94℃ 2minの initial denature 後、引き続き94℃ 30sec, 60℃ 30sec, 72℃ 30secを30 cycleで行った。Final extension stepは72℃ 3.5minとした。Quantitative controlとしてG3DPHに対するRT-PCRを施行した。

また、ホルマリン固定標本で免疫組織染色を行い、hXBP-1発現部位についても検索した。

〔結果〕

RT-PCRでは、ヒト乳癌培養細胞株5種類すべてに hXBP-1 の発現を認めた。切除標本では浸潤性乳管癌6例、非浸潤性乳管癌5例ともに、癌部で非癌部に比べ hXBP-1 の高度発現を認めた($p=0.0081$)。また、免疫組織染色では癌部で hXBP-1 の高度発現を認めたが、正常乳腺組織では認めなかった。癌部での hXBP-1 の発現部位は細胞質で、高度発現例では顆粒状にその発現がみられた。

なお、エストロゲンレセプターとの関連はとくにみられなかった。

〔考察〕

癌細胞は、その内部は過度のストレス状況にあり、そのストレス応答を悪用して増殖している可能性がある。小胞体ストレス下でのUPR(unfolded protein response)を考えると、小胞体シャペロンの発現増加が癌の増殖に関わる可能性が指摘されている。この小胞体シャペロンにより誘導される転写因子が hXBP-1 で、乳癌細胞で発現が高度なことから、その過剰発現が乳癌の発癌に関連することが示唆される。また正常乳腺組織で発現がなく、非浸潤性乳管癌でも高度発現を認めることから、乳癌の発癌に早い段階で hXBP-1 が関わっている可能性が示唆される。

以上のことから、乳癌の予防、治療を考える上で、hXBP-1は1つの分子標的になりうると思われる。

〔結論〕

転写因子 hXBP-1 は乳癌細胞でその発現が高度であり、正常乳管上皮では発現がみられなかった。

その発現プロファイルは浸潤性乳管癌でも非浸潤性乳管癌でも同様であり、乳癌の発癌に早い段階で関わっている可能性が示唆される。

論 文 審 査 の 要 旨

〔目的〕

小胞体シャペロンに関連する転写因子 hXBP-1 (human X-box protein 1) はエストロゲンレセプターと連動した発現が報告され、乳癌のホルモン依存性や発癌に関わっている可能性がある。そこで乳癌における hXBP-1 の発現をヒト乳癌培養細胞株、切除乳腺組織を用いて検討した。

〔対象・方法〕

ヒト乳癌培養細胞株 5 種類および切除乳腺組織 11 例の癌部および正常乳腺組織の新鮮凍結検体を用い、semi-quantitative RT-PCR 法で hXBP-1 発現の有無を検索した。またホルマリン固定標本で免疫組織染色を行い hXBP-1 発現部位について検索した。

〔結果〕

RT-PCR ではヒト乳癌培養細胞株 5 種類すべてに hXBP-1 発現を認めた。切除標本では浸潤性乳管癌 6 例、非浸潤性乳管癌 5 例ともに癌部では非癌部に比べ hXBP-1 の高発現を認めた ($p=0.0081$)。免疫組織染色では癌部で hXBP-1 の高度発現を認めたが、正常乳腺組織では認めなかった。また hXBP-1 発現部位は癌部では細胞質であった。

〔考察〕

癌細胞は、その内部は過度のストレス状況にあり、そのストレス応答を悪用して増殖している可能性がある。小胞体ストレス下では小胞体シャペロンの発現増加が癌の増殖に関わる可能性が指摘されている。今回 hXBP-1 は正常乳腺組織では発現がなく、非浸潤性乳管癌でも高度発現を認めたことから、乳癌発癌の早い段階で hXBP-1 が関わっていることが示唆され、乳癌の予防・治療上 hXBP-1 はひとつの分子標的になりうると考えられた。

以上、本論文は基礎的かつ臨床的にも価値ある論文である。