福島県立医科大学 学術機関リポジトリ

FUKUSHIMA MEDICAL UNIVERSITY

Title	乳癌におけるクラスリンアダプター、AP-1の発現様式と臨床病理学的因子の関連性について(内容・審査結果要旨)
Author(s)	星, 信大
Citation	
Issue Date	2020-03-24
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/1085
Rights	
DOI	
Text Version	none

This document is downloaded at: 2024-04-29T15:35:36Z

Fukushima Medical University

論　文　内　容　要　旨

氏名（しめい）	ほし　　のぶひろ 星　信大
学位論文題名	乳癌におけるクラスリンアダプター、AP-1 の発現様式と臨床病理学的因子の関連性について

【序論】本邦における乳癌の罹患率は 1985 年から 2011 年まで上昇傾向にあり、新たな予防法や治療法の開発が常に求められている。乳癌は 4 つのサブタイプに分類され、予後不良なサブタイプでも化学療法が奏効し予後が良好な症例を経験する。代表的な予後予測因子に MIB-1 index があるが、施設間で評価法が標準化されておらず、より有効なマーカーの開発が必要である。TGN/エンドソーム局在型クラスリンアダプター分子はトランスゴルジ網とエンドソームに局在し、特定の膜タンパク質の効率的な細胞内選別輸送に関わっており、膜タンパク質とクラスリンの相互作用を仲介する。これら分子の細胞内機能に関する報告は多いが、癌組織での重要性はほとんど分かっていない。しかし最近、単量体クラスリンアダプター分子の Golgi-localizing, γ-adaptin ear containing, ARF[ADP rybosylation factor] binding protein 2 (GGA2) が癌組織で高発現を示し、上皮成長因子受容体の発現維持に寄与する可能性が示唆された。本研究では、GGA2 と協調的に働く Adaptor protein complex 1 (AP-1) に注目し、乳癌組織での同タンパク質の発現局在様式と臨床病理学的因子との関連性を解析した。

【方法】福島県立医科大学附属病院で 2011 年 1 月から 2012 年 12 月までに原発乳癌で手術を行った 150 例を対象とした。パラフィン包埋切片を用いて AP-1 のサブユニットであるγアダプチンについて免疫組織化学法を行い、染色強度を定量するとともに局在パターンを解析し、臨床病理学的因子との関連性を検討した。また、免疫組織蛍光法により AP-1 の細胞内局在を詳細に解析し、EGFR の発現との関連性を調べた。

【結果】AP-1 染色強度は MIB-1 index 高値の症例群で低値の症例群より有意に高く、サブタイプ分類では Luminal A と比較して Luminal B 及び HER2 type が有意に高値を示した。局在パターンを perinuclear/Negative (PN/Neg) 、scattered/diffuse (Sc/Dif) の 2 群に分類し解析したところ、MIB-1 index、サブタイプ、術後再発の有無で有意な関連を認めた。また、Sc/Dif 群の AP-1 染色強度は PN 群より有意に高かった。さらに、Sc 群では AP-1 が初期エンドソームに優位な局在を示し、Sc/Dif 群の癌組織内では AP-1 高発現を示す細胞において EGFR の発現がわずかに高い傾向を示した。

【考察・結論】以上の結果は、AP-1 の局在パターンがその発現レベルを反映し、予後予測因子となる可能性を示唆する。その基盤をなす分子機構として、AP-1 のエンドソームにおけるタンパク質選別輸送機能が細胞増殖に密接に関与していると考えられる。

※日本語で記載すること。１２００字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

令和２年　２月６日

大学院医学研究科長　様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏名　　星　信大

学位論文題名　　「乳がんにおけるクラスリンアダプター、AP-1 の発現様式と臨床病理学的因子の関連性について」

本論文は、女性の代表的な悪性腫瘍である、乳癌症例 150 例の手術検体を用いて、Adaptor protein complex 1(AP-1)のサブユニットであるγアダプチンについて免疫組織化学法を行い、染色強度を定量するとともに局在パターンを解析し、これらの結果と臨床病理学的因子の関連性を検討している。その結果、染色強度と共に、AP-1 の局在パターンである scattered/diffuse がその染色強度を反映し、MIB-1 index、乳癌サブタイプ分類、術後再発の有無といった予後関連因子との間で有意な関連が認められた。よって、AP-1 の発現強度や局在パターンが乳癌の細胞増殖能に関与し、術後再発の予測因子にもなり得るとの結論である。

乳癌組織を用いた AP-1 に関する初めて報告であり、また、臨床的にも術後再発の予測因子として期待できる結果であり、学位に値する研究と判断した。

以下に審査委員からの「指導・助言」の事項とそれに対して、星　信大氏が修正した点について、本人記載項目について列挙する。

論文審査委員

主査　　藤森　敬也

副査　　鈴木　理

副査　　**本間　俊作**