

氏名	古川 公之
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 4913 号
学位授与の日付	平成 26 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Silenced Expression of NFKBIA in Lung Adenocarcinoma Patients with a Never-smoking History (非喫煙者肺腺癌におけるNFKBIAの発現低下)
論文審査委員	教授 加藤 宣之 教授 鵜殿 平一郎 准教授 金廣 有彦

学位論文内容の要旨

NFKBIA は腫瘍抑制遺伝子であり、肺腺癌において低下することがあると報告されている。今回我々は非喫煙者の肺腺癌 101 例を対象とし、*NFKBIA* 蛋白の発現、*EGFR*、*K-ras* 遺伝子変異、*EML4-ALK* 融合遺伝子の有無を調べた。*NFKBIA* 蛋白の発現は免疫染色によって評価した。*NFKBIA* 蛋白発現は 101 例中 16 例 (15.8%) で陰性であり、*EGFR*、*K-ras* 遺伝子変異と *EML4-ALK* 融合遺伝子はそれぞれ、61 例 (60.5%)、1 例 (1.0%)、2 例 (2%) であり、相互に排他的であった。*NFKBIA* 蛋白陰性は 3 つの遺伝子異常がいずれもない群に多かった ($p=0.009$)。さらに *NFKBIA* 蛋白陰性は、*EGFR* 野生型において *EGFR* 変異型と比べて多くみられた ($p=0.013$)。結論として、*NFKBIA* 蛋白発現の低下は *EGFR*、*K-ras*、*EML4-ALK* の遺伝子異常がない群に多くみられ、*EGFR*、*K-ras*、遺伝子変異や *EML4-ALK* 融合遺伝子とは独立して腺癌の発癌に重要な役割を果たしていることが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究では、非喫煙者の肺腺癌 101 例を対象にして、NF- κ B のインヒビターである *NFKB1A* タンパク質の発現レベル、*EGFR* や *K-ras* 遺伝子の変異および *EML4-ALK* 融合遺伝子の存在の有無を調べた。*NFKB1A* タンパク質の発現は免疫染色法により評価し、細胞質または細胞膜の 10%以上染色されているものを陽性と定義したところ、約 16%が陰性で発現が低下していることが分かった。*EGFR* 遺伝子の既に知られている変異は約 61%で検出されたが、*K-ras* 遺伝子の変異は 1%、*EML4-ALK* 融合遺伝子は 2%の検出率で予想より低率であった。各種因子との相関関係を調べた結果、*NFKBIA* タンパク質陰性例は、今回調べた 3 種類の遺伝子の異常がない群に有意に多いことが分かり、*NFKBIA* の発現低下はこれら遺伝子の変異とは独立の発癌因子であることが示唆された。

本研究は、新たな解析方法の導入や症例数を増やすなど改善の余地があるものの、今後検証に値する現象を明らかにした点において価値ある業績であると認める。

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。