



Title	肺癌におけるHa-rasおよびfes癌遺伝子産物の免疫組織化学的研究
Author(s)	西尾, 浩
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36526">https://hdl.handle.net/11094/36526</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	西 尾 浩
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 8453 号
学位授与の日付	平成元年2月9日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	肺癌における <u>Ha-ras</u> および <u>fes</u> 癌遺伝子産物の免疫組織化学的研究
論文審査委員	(主査) 教授 岸本 進 (副査) 教授 松本 圭史 教授 森 武貞

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

近年、ラット線維芽細胞をトランスフォームさせる実験から、細胞の癌化には機能の異なる複数の癌遺伝子の共同作用が必要であることが示唆されている。Ha-ras と fes はいずれも肺癌での発現が報告されている癌遺伝子であり、マウス線維芽細胞 (NIH3T3) をトランスフォームさせる際に共同作用を示すことが明らかにされている。

本研究では肺癌における Ha-ras および fes の発現を、その癌遺伝子産物に対する抗体を用いて免疫組織化学的に検索し、Ha-ras と fes の共同作用の重要性を明らかにすることを目的とした。さらに、本邦における発生頻度が最も高く、多彩な生物学的特性を示す腺癌について、病理組織学的所見や臨床経過との関係を検討した。

#### 〔方法ならびに成績〕

当院で切除された肺癌147例（腺癌82例、扁平上皮癌38例、大細胞癌14例、小細胞癌13例）を対象とした。腺癌については、予後との関係を追求するため、切除後追跡期間が十分にあり予後の判明している49例についても検討を加えた。

ホルマリン固定、パラフィン包埋された腫瘍組織より 4  $\mu\text{m}$  の厚さの組織切片を作成し、抗 Ha-ras P21抗体および抗 fes P85抗体を1次抗体として用いて、ABC法により免疫組織化学染色を行った。Ha-ras P21と fes P85の陽性対照として、マウス線維芽細胞 (NIH3T3) を膀胱癌細胞株 (T24) 由来の Ha-ras でトランスフォームさせた培養細胞と、ラット線維芽細胞 (3Y-1) を Gardner-Arnstein 株ネコ肉腫ウイルスでトランスフォームさせた培養細胞をそれぞれ使用し、陰性対照は1次抗体を

正常血清に代えたものとした。

免疫染色の程度は、染色された癌細胞の比率により、- : 0 %, + : <50%, ++ :  $\geq 50\%$ , に分類し、+と++を合わせたものを陽性、++を強陽性と判定した。

Ha-ras P 21の陽性率は、腺癌80.5%, 扁平上皮癌39.5%, 大細胞癌21.4%, 小細胞癌15.4%で腺癌の陽性率は他の組織型より有意に高率であり ( $p < 0.001$ ), 強陽性の比率も高かった。fes P 85の陽性率は、腺癌51.2%, 扁平上皮癌26.3%, 大細胞癌35.7%, 小細胞癌15.4%であった。腺癌は82例中40例 (48.8%) が Ha-ras と fes を同時に発現していた。一方、他の組織型で両癌遺伝子が同時に発現されている比率は、扁平上皮癌21.1%, 大細胞癌14.3%, 小細胞癌15.4%といずれも腺癌より有意に低く、特に小細胞癌は中間細胞型の2例で軽度の発現を認めたのみで、燕麦細胞型の症例は全例陰性であった。

腺癌の組織学的分化度別にみた Ha-ras P 21の陽性率は、高分化91.7%, 中分化84.2%, 低分化60.0%で、組織学的分化度が高いほど陽性率が高く、この傾向は強陽性の症例についてのみ検討するとより顕著であった。組織亜型別に乳頭型腺癌と腺管型腺癌に分類して Ha-ras P 21の陽性率を比較すると、乳頭型腺癌の陽性率が有意に高かった。fes P 85の陽性率と、組織学的分化度、組織亜型とは関連を認めなかつた。また、腺癌において Ha-ras P 21の陽性率は、病期が進行するにつれ低下する傾向がみられた。

治癒切除がなされたⅠ期およびⅡ期の腺癌症例のうち、5年以上再発なく生存した予後良好群40例と、2年以内に再発死亡した予後不良群9例の Ha-ras P 21および fes P 85の陽性率を比較した。予後不良群では Ha-ras P 21の陽性率は、100% (強陽性66.7%) であったのに対し、予後良好群では陽性率は67.5% (強陽性20.0%) と低率であった。fes P 85と予後の間には相関を認めなかつた。

#### 〔総括〕

Ha-ras P 21と fes P 85はいづれも腺癌において最も高率にかつ強く発現しており、Ha-ras と fes の共同作用による細胞の癌化機構が、腺癌の carcinogenesis に関与していることが示唆された。一方、神経内分泌腫瘍である小細胞癌では、Ha-ras P 21と fes P 85の陽性率は低く、Ha-ras と fes の活性化以外の発癌機構が存在すると考えられた。

Ha-ras P 21は腺癌では高分化腺癌で最も高率に認められ、組織学的分化度が低いほど陽性率は低率であり、Ha-ras は癌細胞の分化に関係している可能性が考えられる。また、Ha-ras P 21の陽性率が比較的早期の腺癌で高率であり、病期が進行するほど陽性率は低下する傾向を示したことから、Ha-ras は獲得された悪性形質の維持には必ずしも重要ではないことが示唆された。

Ha-ras P 21は腺癌の予後不良例で高率にかつ強く認められ、臨床的に腫瘍の悪性度の指標のひとつとして有用であると思われる。

#### 論文の審査結果の要旨

本研究は、肺癌147例において、細胞の癌化に際して共同作用が示唆されている Ha-ras と fes の発現を、それぞれの癌遺伝子産物に対する抗体を用いて免疫組織化学的に検索したものである。

本研究の結果、腺癌においては両癌遺伝子が共に他の組織型と比較して有意に高率に発現していることが明らかになった。そこで腺癌で、両癌遺伝子の発現と組織学的分化度、組織亜型との関係を検討したところ、Ha-ras は高分化の乳頭型腺癌で高い陽性率を示したが、fes の発現と病理組織学的所見には関連を認めなかった。また Ha-ras は比較的病期の早い腺癌で高い陽性率を示す傾向があった。臨床予後との関係をみると Ha-ras P21が強陽性に染色される症例は予後不良のことが多かったが、fes の発現と臨床予後は無関係であった。

以上より腺癌の carcinogenesis における Ha-ras と fes の共同作用の重要性が示唆され、また多彩な腫瘍生物学的特性と臨床像を呈する腺癌の解明に Ha-ras の検索が有用であると考えられた。