



Title	Decreased Expression of Catalase mRNA in Thyroid Anaplastic Carcinoma
Author(s)	長谷川, 友規子
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43916">https://hdl.handle.net/11094/43916</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 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名 はせがわ ゆきこ  
長谷川 友規子

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 1 7 6 5 2 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 1 5 年 3 月 2 5 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当

医学系研究科生体統合医学専攻

学 位 論 文 名 Decreased Expression of Catalase mRNA in Thyroid Anaplastic Carcinoma

(甲状腺未分化癌における Catalase mRNA の発現の低下)

論 文 審 査 委 員 (主査)

教 授 網 野 信 行

(副査)

教 授 荻 原 俊 男 教 授 野 口 眞 三 郎

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目 的】

従来より様々な臓器の悪性腫瘍において、その発生・進展と抗酸化関連酵素との関連性が報告されている。甲状腺癌における抗酸化関連酵素については現在まで、甲状腺腫瘍組織と正常組織との間における抗酸化関連酵素の酵素活性について比較された報告がなされているが、各報告の間で研究結果の一致は得られていない。その中でも甲状腺未分化癌は非常に稀な悪性腫瘍であり、急速に進行し短期間で死に至り、十分な症例数を得られにくいため、未分化癌における抗酸化関連酵素の発現についてのデータはほとんど無い。甲状腺において活性酸素の障害から細胞を保護する役割に関与している抗酸化関連酵素には、スーパーオキシドを過酸化水素などの hydrogen peroxide に還元する superoxide dismutase (SOD)、その hydrogen peroxide を無害の酸素と水に分解する catalase (CAT) および glutathione peroxidase (GPx)、さらに hydrogen peroxide を基質とし、甲状腺ホルモン合成に関与する thyroid peroxidase (TPO) がある。SOD には、酵素としての機能は同じであるが主に細胞質で発現している copper and zinc superoxide dismutase (Cu/Zn-SOD) とミトコンドリア内に局在している manganese superoxide dismutase (Mn-SOD) がある。甲状腺未分化癌における TPO の発現の低下については過去に報告されている。我々は以前に甲状腺未分化癌における GPx mRNA 発現量の低下について報告した。本研究では残りの抗酸化関連酵素である CAT、Cu/Zn-SOD および Mn-SOD の mRNA 発現量の違いを甲状腺の正常組織と未分化癌を含めた腫瘍組織において比較した。

#### 【方法ならびに成績】

甲状腺正常組織 20 例、乳頭癌 24 例、濾胞腺腫 23 例、濾胞癌 13 例、および未分化癌 5 例の各組織由来の cDNA について beta-actin mRNA を内部標準物質とし、定量的リアルタイム RT-PCR 法を用いて CAT、Cu/Zn-SOD および Mn-SOD mRNA の定量解析を行なった。

CAT mRNA については、正常組織と比べて、分化癌において発現量の有意な低下が認められたが、未分化癌においてはそれらの組織より発現量がさらに低下していた。Cu/Zn-SOD mRNA については、正常組織と比べて全ての腫

瘍組織において発現量の有意な低下が認められた。Mn-SOD mRNA については、正常組織と比べて分化癌でのみ発現量の有意な低下が認められたが、未分化癌では有意差が認められなかった。

#### 【総括】

1. 甲状腺未分化癌では、正常組織および他の腫瘍組織と比べて catalase mRNA の発現量が有意に低下しているということが本研究により明らかとなった。
2. 甲状腺未分化癌では、catalase、glutathione peroxidase および thyroid peroxidase という、hydrogen peroxide を処理するための3つの抗酸化関連酵素の発現が全て著明に低下していた。このことから、未分化癌細胞内は容易に hydrogen peroxide が蓄積しやすい状態となっており、未分化癌細胞の活性酸素に対する抵抗性は非常に弱いものであることが推測された。
3. 将来的に甲状腺未分化癌細胞の中に過剰の活性酸素様の物質を産生する操作ができれば、難治性である未分化癌に対する有用な治療法として期待できると考えられた。

#### 論文審査の結果の要旨

悪性腫瘍の発生・進展と抗酸化関連酵素との関連性が報告されているが、甲状腺癌における抗酸化関連酵素については、現在まで正常組織と甲状腺腫瘍組織との間における抗酸化関連酵素の酵素活性について比較された報告が多く、非常に稀な悪性腫瘍である甲状腺未分化癌における抗酸化関連酵素の mRNA の発現レベルの詳細は明らかにされていない。長谷川らは以前に甲状腺未分化癌における glutathione peroxidase mRNA 発現量の低下について報告した。本研究では定量的リアルタイム RT-PCR 法を用いて、他の抗酸化関連酵素である catalase、copper and zinc superoxide dismutase (Cu/Zn-SOD) および manganese superoxide dismutase (Mn-SOD) の mRNA 発現量の違いを甲状腺の正常組織と未分化癌を含めた腫瘍組織において比較した。未分化癌では正常および他の腫瘍組織と比べて catalase の mRNA 発現量が有意に低下していた。Cu/Zn-SOD mRNA については、正常組織と比べて全ての腫瘍組織において発現量が有意に低下していた。Mn-SOD mRNA については、正常組織と比べて分化癌でのみ発現量の有意な低下が認められたが、未分化癌では有意差が認められなかった。既に報告されている甲状腺未分化癌における thyroid peroxidase 発現量の低下という結果と考え合わせると、未分化癌細胞は容易に hydrogen peroxide が蓄積しやすい状態となっており、活性酸素に対する抵抗性は非常に弱いものであることが推測された。本研究は未だその性質が明らかではない未分化癌の分子的性質についての新たな知見を提示しており、今後の甲状腺研究に大きく貢献すると考える。よって本研究が学位授与に値すると認める。