



Title	Down-regulation of insulin-like growth factor binding protein-5 (IGFBP-5) : Novel marker for cervical carcinogenesis
Author(s)	宮武, 崇
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47505
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 >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	宮 武 崇
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 20985 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 19 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学 位 論 文 名	Down-regulation of <i>insulin-like growth factor binding protein-5</i> (<i>IGFBP-5</i>) : Novel marker for cervical carcinogenesis (インスリン様成長因子結合蛋白 5 型 (<i>IGFBP-5</i>) のダウンレギュレーション : 子宮頸癌発生の新しいマーカー)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 木村 正 (副査) 教 授 野口眞三郎 教 授 青笹 克之

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

子宮頸癌の発生においては human papillomaviruses (HPV) の関与が指摘され、関連する遺伝子が同定、研究されているが、より一般的な意味で頸癌発生に関わる遺伝子の研究はまだ進んでいない。我々は、頸癌の発生経路に関わる遺伝子を cDNA マイクロアレイを用いた手法で解析し、頸癌の発生に関与する遺伝子を同定することを目的として実験を行なった。

〔方法ならびに成績〕

2 例の子宮頸癌 squamous cell carcinoma (HPV-16 陽性 1 例、HPV-54 陽性 1 例、2 例とも stage Ib) に対し、患者の同意を得た上で病変、及び隣接する正常頸部部分を使用し、cDNA マイクロアレイ (Affymetrix GeneChip Humann Genome U95 Set) にて、約 12000 の遺伝子の発現を解析した。その結果、正常頸部に対し頸癌組織で、2 症例ともに 2 倍以上に up-regulate している 8 遺伝子、2 症例ともに 1/2 以下に down-regulate している 24 遺伝子を抽出した。

これら計 32 遺伝子より、Gene Ontology classification に基づいて細胞の分化、増殖に関わると考えられる 6 遺伝子を選択し、他の頸癌 6 例、正常頸部 6 例を用いて、real time PCR 法を用いて解析を行い、発現の有意差を確認した。その結果、6 遺伝子のうち *insulin-like growth factor binding protein-5* (*IGFBP-5*) の発現においてのみ、頸癌での有意な down-regulation ($p < 0.001$) が確認された。さらに、IGFBP-5 の蛋白発現についての解析を、免疫染色法を用いて、別の頸癌 26 例、正常頸部 30 例、及び前癌病変である Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) 68 例 (CIN1 20 例、CIN2 27 例、CIN3 21 例) 正常変化である Squamous Metaplasia (SM) 23 例に対し行なった。正常頸部では全 30 例で IGFBP-5 蛋白が陽性に染色され、うち 70%では強発現がみられたが、頸癌症例では 26 例中 2 例、8%のみに陽性例が見られ、17 例、65%は完全な陰性を示し、正常頸部と頸癌の間には免疫染色の結果に有意差 ($p < 0.001$) が見られた。また、Squamous Metaplasia、CIN1 及び CIN2 病変では正常頸部と比べ、IGFBP-5 の染色結果に有意差は見られなかったが、CIN3 病変では頸癌と同様に正常頸部に比して有意な発現の低下が見られた ($p = 0.001$)。

〔総括〕

IGFBP-5 蛋白は子宮頸癌の cell line に対し増殖抑制に作用することが報告されている。我々の解析結果から、臨床検体において、頸癌では *IGFBP-5* 遺伝子の down-regulation、及び IGFBP-5 蛋白の発現低下が認められ、*IGFBP-5* が子宮頸癌の発生に関わる因子である可能性が示唆された。またこの変化は、前癌病変である高度異型上皮においても既に生じていることが示唆され、新たな頸癌マーカーとしての有用性も示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、cDNA マイクロアレイ、及び real time PCR 法を用いて子宮頸癌組織の mRNA 発現を解析し、発現の有意差を示すマーカーとして、insulin-like growth factor binding protein-5 (IGFBP-5) を抽出、同定し確認した。また、さらに IGFBP-5 の発現を免疫染色を用いて正常子宮頸部、子宮頸部前癌病変、子宮頸癌において確認し、蛋白の発現においても有意な発現低下と、その変化が前癌病変においてすでに起こっていることを報告している。

これらの研究結果は、子宮頸癌の発生に関与する遺伝子の探索結果として重要であり、新たな子宮頸癌発生に関わるマーカーの検出につながる研究と考えられ、学位に値すると考える。