論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

報　告　番　号	甲　第 1058 号	氏　名	楊　沐
論 文 審 査 担 当 者	主　査　　伊藤 研一 副　査　　中山 淳　・　菅野 祐幸		

（論文審査の結果の要旨）

慢性炎症に伴う AA アミロイドーシスの血中前駆タンパク質である Serum amyloid A（SAA）は炎症刺激で増加する、最も増大率の高い急性期タンパク質である。SAA は主に肝細胞で産生されるほか、マクロファージを中心に白血球などでも産出される。近年、SAA が高値を示す病態として、各種のがん(食道、肺、膵臓、卵巣など)での発現も報告され、予後との関連が示唆されている。

これらの知見に基づき、乳がん患者（中国天津医科大学腫瘤医院の 208 症例）の病理切片を用いて、SAA の乳がん組織での発現, 病理学的分析及び予後との関連について解析した。

その結果、楊　沐は次の結論を得た。

1) 免疫組織染色（IHC）解析では、SAA タンパク質の発現は、がん細胞よりも腫瘍関連マクロファージ（TAM）での陽性症例が多かった（47.6% vs 62.5%）。CD68 染色により TAM のがん組織への浸潤が確認された。がん細胞での SAA タンパク質の発現程度は TAM での SAA 発現程度と高度に有意な相関を示した (rs=0.603, p<0.001)。
2) Fluorescent in situ hybridization (FISH)解析では、SAA mRNA は主に TAM で発現され、がん細胞では陽性率が有意に低いことが観察された（76% vs 12% : p < 0.001）。IHC でがん細胞が SAA 陽性の症例でも、FISH では主に TAM に mRNA が発現していた。また TAM の SAA mRNA の発現程度は IHC での SAA 発現程度と相関していた。
3) 統計解析では、がん細胞及び TAM の IHC での SAA 陽性レベルと、リンパ管浸潤及びリンパ節転移が有意に相関していた。これらの指標に加えて、TAM の SAA 陽性率は、腫瘍サイズ、組織学的異型度、エストロゲンレセプター及びプロゲステロンレセプターの陰性度、HER-2 の過剰発現とも相関していた。また、TAM の SAA 陽性率は単独で、不良な無再発生存期間と相関することが、多変量回帰モデルで示された。

以上の結果により、急性期タンパク質である SAA が乳がん組織中の TAM によって過剰産生され、がんの発達及び転移、さらに再発を引き起こす可能性が明らかになった。また、SAA 陽性 TAM は、乳がん患者の予後不良や再発を予測するマーカー候補であり、乳がん組織での SAA の発現抑制が治療のターゲットとなる可能性が示された。

近年、炎症ががんの発生、進行や転移に関するという報告がされてきている。がんの進行・転移のメカニズムの解明と再発予防のためには、急性期タンパク質であり、コレステロールの運搬体でもある SAA の作用メカニズムを明らかにすることは重要である。

これらの点から、楊 沐の研究成果は乳がんの基礎医学および臨床研究として、充分に意義があることと考えられた。

よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。