

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	兵庫谷 章
論文審査担当者	主 査 小 泉 知 展 副 査 本 田 孝 行・花 岡 正 幸
論文題目	Association of nuclear YB-1 localization with lung resistance-related protein and epidermal growth factor receptor expression in lung cancer. (肺癌における YB-1 の核内局在と LRP、EGFR の発現との関連)
(論文の内容の要旨)	
<p>背景: YB-1は、癌細胞における細胞増殖、DNA 複製、薬剤耐性などに重要な役割を果たす転写因子で、抗がん剤、紫外線などのストレスに反応して活性化されることが知られている。LRPはdoxorubicin耐性の肺癌のcell lineで発現の亢進が発見された蛋白で、細胞内の標的より薬剤を運び出すことにより、薬剤耐性機構に寄与すると考えられている。LRPは乳癌、卵巣癌で予後不良因子であることが報告されている。EGFRは細胞膜に存在する糖蛋白で、epidermal growth factor などの特異的なリガンドと結合することにより活性化され、腫瘍細胞の増殖を亢進し、アポトーシス、血管新生、浸潤を抑制すると言われている。また、EGFRの過剰発現は、非小細胞肺癌の予後不良因子であることが報告されている。最近大腸癌で、YB-1がLRPの発現を上昇させることが報告された。また、乳癌において、YB-1の欠損がEGFRの発現を抑制することが報告された。本研究の目的は、原発性肺癌において、YB-1がLRP及びEGFRの発現と相関するか、さらにYB-1の核内局在、LRP、EGFRの発現が肺癌の予後と関連するかどうかを解明することである。</p> <p>対象と方法: 信州大学病院にて2000年から2001年に手術を行った非小細胞肺癌症例105例を対象とした。YB-1の核内発現およびLRP、EGFRの発現は免疫組織化学にて解析した。YB-1メッセンジャーRNAのノックダウンには2種類のSiRNAを用い、肺癌細胞株A549とCalu-3についてウエスタンブロッティングにてそれぞれの発現を検討した。</p> <p>結果: YB-1の核内発現はLRP、EGFRの発現陽性と良く相関した($P < .001$)。YB-1の核内発現とLRP、EGFRの発現陽性は、非小細胞肺癌患者において独立した予後不良因子であった($P < .001$)。さらに、YB-1の核内発現とLRPの発現が共に陽性の腫瘍をもつ患者は、それらが共に陰性の患者に比べ、著しく予後不良であった($P < .001$)。加えて、YB-1の核内発現とEGFRの発現が共に陽性の腫瘍をもつ患者も、それらが共に陰性の患者に比べ、著しく予後不良であった($P < .001$)。非小細胞肺癌の細胞株A549とCalu-3を用いたin vitroでの解析では、siRNAによるYB-1の発現低下は、EGFRの発現を大幅に減少させた。一方で、siRNAによるYB-1の発現低下は、A549においてLRPの発現を著明に減少させたが、Calu-3においては、僅かな減少を引き起こしたのみであった。</p> <p>考察: 我々は、非小細胞肺癌の臨床検体においてYB-1の核内発現がLRPとEGFRの発現に相関すること、さらにYB-1の核内発現とともにLRPあるいはEGFRの発現が増加している非小細胞肺癌は予後が悪いことを証明した。また、in vitroの解析において、YB-1のSiRNAによる発現低下はEGFRとLRPの発現を減少させた。これらの結果は、YB-1の核内移行がLRPとEGFRの発現上昇を誘導し、腫瘍をより活発な性質に導くことを示唆していると考えられた。この報告では、NSCLCのcell line A549において、YB-1のsiRNAによる発現低下がLRPの発現を減少させた。これは肺癌細胞において、YB-1がLRP発現の制御機能を持つことを示唆すると考えられる。しかし今回、他のNSCLCのcell line である Calu-3では僅かな発現減少しか認めなかった。これは、肺癌において、LRP発現の制御にYB-1以外の因子も関与していることを示唆していると考えられる。kashiharaらの研究では、NSCLC cell line PC-9 においてYB-1の発現低下がEGFRの発現を減少させることを証明したが、A549を含む他4種のセルラインでは発現の減少を</p>	

認めなかった。さらに、肺癌の臨床検体においてYB-1の核内発現とEGFRの発現に相関を認めなかった。本研究との間の矛盾は、臨床検体の患者特性の違いに起因する可能性があると考えられる。

結論：我々の研究は、非小細胞肺癌において、YB-1の核内局在は、LRPとEGFRの発現と関連すること、さらにYB-1の核内局在とLRP、EGFRの発現が、非小細胞肺癌の予後因子として意義があることを示した。