

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏名 服部 行紀

論文題目

Evaluation of androgen receptor and GATA binding protein 3 as immunohistochemical markers in the diagnosis of metastatic breast carcinoma to the lung

(肺の転移性乳癌の診断におけるandrogen receptorと

GATA binding protein3の免疫染色マーカーとしての有用性の検討)

論文審査担当者

主査


委員

名古屋大学教授

中村 栄 男 


名古屋大学教授

委員

豊岡 伸 哉 

名古屋大学教授

委員

高橋 隆 

名古屋大学教授

指導教授

高橋 祥 英 

論文審査の結果の要旨

我々は肺の転移性乳癌での Androgen receptor(AR)と GATA binding protein 3(GATA3)の免疫染色での陽性率を調べ、これらの染色の診断マーカーとしての性能を検討した。症例は肺の転移性乳癌 33 例、および原発性肺腫瘍および中皮腫 607 例を用いた。その結果 AR、GATA3 は転移性乳癌では高い陽性率 (81.8%、72.7%) を示し、また他の腫瘍での陽性率は低値にとどまった(3%、0.5%)。また area under the receiver operating characteristic curve (AUC)は、AR(0.894)、GATA3(0.861)と AR、GATA3 ともに高く、信頼できるマーカーであることが証明された。

本研究に対し以下の点を議論した。

1. 過去の研究では GATA3 は FoxA1 遺伝子のプロモーター領域に結合し、その転写を促進し、さらに FoxA1 が、ER α そのものを含む ER α 関連遺伝子の転写を促進させ、GATA3 は ER α の発現を促進することが報告されている。今回、GATA3 陽性の転移性乳癌が 1 例を除き全例 ER 陽性であったのは、この FoxA1 などを介在した GATA3 が ER 発現を促進するメカニズムの存在が一因と考えられる。

2. Androgen receptor を介する Androgen signaling は、乳癌での役割は複雑である。ER 陽性 AR 陽性乳癌細胞株を使った報告では Androgen が 2 つの細胞株で増殖を抑制し、1 つの細胞株では増殖が亢進する場合がみられた。この違いは ER 発現量の差による可能性が示唆されているが完全には解明されていない。

3. 肺癌細胞株では、小細胞癌、腺癌、扁平上皮癌などでは AR の mRNA の発現が高く、これら AR 陽性細胞の 3 株をアゴニストにより刺激すると 2 株で増殖が亢進し、AR の下流シグナルが細胞増殖に関与する可能性が実験的に示唆されている。また非小細胞肺癌の細胞株において AR をノックダウンした場合、細胞増殖を抑制したとの学会報告もされている。AR 下流のシグナルは肺癌の発生や進行に何らかの役割がある可能性があるが、上記の報告は十分な追試がされておらず確立されてはいない。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	服部	行紀
試験担当者	主査	羽野	豊岡伸哉	高橋隆	
	指導教授	高橋雅夫			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 乳腺におけるGATA binding protein 3とEstrogen receptor (ER) の関係について 2. 乳癌におけるAndrogen receptor (AR) の発現の意義について 3. ARの肺癌における役割について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腫瘍病理学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>					