

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

酒井 寛貴

主論文の題目
および
掲載・審査委員

題目 Minichromosome Maintenance 2 is an Independent Predictor of Survival in Patients with Lung Adenocarcinoma

（肺腺癌における MCM2 の予後因子としての臨床的意義）

掲載誌 Molecular and Clinical Oncology (in press)

主査 峯下 昌道

副査 伊澤 直樹

副査 森川 慶

【論文の要旨・価値】 【緒言】 Minichromosome maintenance（以下 MCM と略）protein は細胞周期の G1 期初期から S 期にかけて DNA の複製に関与する蛋白質であり、真核生物においては MCM2~7 がヘテロ 6 量体を形成し、複製ヘリカーゼとして機能している。これまで非小細胞肺癌の生検検体における MCM7 発現は予後に関係しており、MCM2 も前がん病変に発現することが多いことが報告されている。本研究では肺腺癌切除検体を用いて MCM2 の発現の臨床的意義について検討を行った。【方法・対象】 2009 年から 2010 年において当院で葉切除または片肺全摘を施行した、最大腫瘍径 10mm 以上の肺癌患者 73 症例を対象とした。ホルマリン固定パラフィン包埋した検体を抗 MCM2 抗体で免疫染色を行った。ランダムに 5 か所選択し、400 倍率における 1 視野あたりの陽性細胞数を 3 名の独立した評価者がカウントし平均陽性率を算出した。【結果】 MCM2 陽性細胞 30%以上を高発現として検討した。73 名の内、35 名が MCM2 高発現を示し、発現の程度は肺腺癌の subtype、N 因子、遠隔再発と有意に相関していた。予後との関連を検討したところ、MCM2 高発現患者は 5 年生存率 (OS) 及び無再発生存期間 (RFS) が有意に不良であることが示された。OS および RFS の独立予後不良因子を多変量解析で検討したところ、MCM2 高発現と病理学的病期 II、III が抽出された。【考察・結語】 肺腺癌切除検体の MCM2 発現率は、術後経過観察の有用な情報になり得ると考えられる。また悪性腫瘍の治療標的としての MCM2 の可能性は以前から指摘されており、今回の結果により肺腺癌においても治療標的になる可能性があると思われた。【論文の価値】 臨床病理学的なアプローチから肺腺癌切除検体の MCM2 過剰発現が独立予後不良因子であることを示した本研究の成果は、今後の肺癌診療への応用も期待される価値の高い研究と考えられる。

【審査概要】 審査員と 2 名の陪席者を前に、当初申請者がスライドを用い約 20 分間、本研究の背景、目的、方法、結果、考察、今後の展望を発表した。続いて約 40 分の質疑応答では、MCM2 に着目した理由、症例選択条件、組織評価方法、統計、腺癌 Subtype 別の成績、MCM2 高発現の背景因子等、多岐にわたる質問に概ね適切に回答した。

最終試験結果の要旨

【研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価】 プレゼンテーション評価では、わかりやすいスライドを用いて、細胞分裂における MCM2 の機能、本研究の着想に至った理由、研究方法、結果、参考文献を踏まえた考察、及び本研究の限界を示し、さらに今後の研究の展開についても言及する等、十分な臨床研究能力を有していると判断した。発表態度は真摯で、誠実に研究に取り組んだ姿勢が示されたものであり、態度、人柄にも優れていることが確認された。外国語試験は、英文抄録をその場で指定し和訳させ、英文読解力があると判断した。上記より申請者は学位授与に値すると評価した。