

論文内容の要旨

Expression of BCL2 and BCL2A1 proteins in human melanomas
ヒト悪性黒色腫における BCL2 および BCL2A1 の発現
(井上剛, 安平進士, 渡辺綾乃, 高橋和宏, 赤坂俊英, 増田友之,
前沢千早)
(Oncology Reports 投稿審査中)

I. 研究目的

メラニン形成細胞特異的転写因子 MITF (microphthalmia-associated transcription factor) によって誘導される BCL2 subfamily は, メラノブラストの分化・増殖, 神経堤からの遊走・皮膚生着の過程に深く関与している事が明らかにされている. 一方, ヒト悪性黒色腫においては, BCL2 subfamily の過剰発現は, 化学療法薬抵抗性の主要な原因となっていることが明らかにされているものの, 腫瘍の浸潤・転移などの臨床病理学的事項あるいは予後との相関については未だ検討されていない. 本研究では, BCL2 subfamily である BCL2 および BCL2A1 蛋白の発現を免疫組織学的に解析し, 悪性黒色腫の予後予測因子となり得るか検討した.

II. 研究対象ならび方法

岩手医科大学皮膚科学講座で加療した 66 症例 (1997-2009 年) の悪性黒色腫患者を対象とした. BCL2 および BCL2A1 蛋白の発現を Ventana 社 (Tucson, AZ, USA) 製の自動免疫染色装置を使用し, labeled streptavidin-biotin 法にて染色した. 免疫染色の評価は, 陽性細胞比率とその染色強度に関してスコアリングし, Akasaka ら (J Invest Dermatol. 2009 129:1516-26) の方法に準じて判定した. いずれの染色もスコア 3 以上を陽性とし, 臨床病理学的事項と染色性の相関解析には, Fisher's exact test を用いた. 生存曲線の計算には Kaplan-Meier 法を用い, log-rank test で有意差検定をした. 多変量解析は Cox の比例ハザードモデルで解析した. いずれも, $P < 0.05$ を有意水準とした.

Ⅲ. 研究結果

1. BCL2 陽性率は 59% (39/66) で, BCL2A1 は 92% (61/66) であった.
2. 同じ転写因子 MITF で誘導される BCL2 と BCL2A1 蛋白の発現に相関は認められなかった.
3. BCL2 蛋白の発現と臨床病理学的事項の間には相関はなかった.
4. BCL2A1 陰性例は, リンパ節転移および遠隔転移陽性群で多く認めた ($P < 0.05$).
5. 単変量による生存解析では, 男性, 腫瘍厚 2 mm 以上群, リンパ節転移陽性群, BCL2 陽性群, BCL2A1 陰性群で予後不良であった ($P < 0.05$).
5. 多変量解析では性差 (男性), リンパ節転移 (陽性), BCL2 の染色性 (陽性) が独立した予後因子であった ($P < 0.05$).

Ⅳ. 結 語

皮膚悪性黒色腫において, 同じ転写因子 MITF で発現制御をうける BCL2 と BCL2A1 蛋白の発現頻度には違いがあり, BCL2 の過剰発現は予後予測因子となり得る可能性が示唆された.

Ⅴ. 学位申請後経過

- ※1 最終審査後、Oncology letter 9 巻、8 号掲載予定.
- ※2 査読による内容の変更は不要であった.

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 柏 克彦 (形成外科学講座)

副査 赤坂 俊英 (皮膚科学講座)

副査 佐藤 孝 (病理病態学分野)

メラニン形成細胞特異的転写因子(microphthalmia-associated transcription factor; MITF)によって誘導される BCL2 subfamily は,メラノブラストの分化・増殖や神経堤からの遊走・皮膚生着の過程に強く関与するとされ,悪性黒色腫においては,その過剰発現が化学療法薬抵抗性の主因となることが明らかにされているものの,腫瘍の浸潤,転移や予後との相関について検討した報告はない.本研究論文は,BCL2 family である BCL2 ならびに BCL2A1 蛋白の臨床例での発現状況を免疫組織学的手法で解析し,リンパ節転移や遠隔転移など臨床的所見との比較検討を行うことにより予後との関連性を検証した論文である.

対象は,皮膚悪性黒色腫 66 例であり BCL2 の陽性率は 59%に対して BCL2A1 の陽性率は 92%と高率であった. BCL2 と BCL2A1 は同じ転写因子によって誘導されるにも係わらず,その発現は相関しないことを明らかにした. また, BCL2A1 の発現消失はリンパ節転移や遠隔転移と相関を認めたが多変量解析では独立した予後予測因子とはなり得なかった. 一方, BCL2 の発現は臨床病理学的事項との有意の相関は認められなかったが,多変量解析では過剰発現例が独立した予後予測因子であった.

皮膚悪性黒色腫において BCL2 subfamily のうち BCL2 過剰発現は予後予測因子となる可能性が示唆された. 学位に値する論文である.

試験・試問の結果の要旨

皮膚悪性黒色腫の病態や治療法と予後,病理学的所見と免疫組織学的手法について試問し,適切な回答を得た. 学位に値する学識を有していると考ええる.

参考論文

- 1) 基底細胞母斑症候群患者の全身麻酔経験(井上剛, 他 5 名と共著). 岩手県立病院医学会誌, 52 巻, 1 号 (2012)
- 2) BCL2 and BCLxL are key determinants of resistance to antitubulin chemotherapeutics in melanoma cells (渡辺綾乃, 他 7 名と共著). Experimental Dermatology, 22 巻, 8 号 (2013)
- 3) A somatic mutation of the *KEAP1* gene in malignant melanoma is involved in aberrant NRF2 activation and an increase in intrinsic drug resistance (三浦慎平, 他 10 名と共著). Journal of Investigative Dermatology 134 巻, 2 号 (2013)