

## 岩手医科大学審査学位論文の要旨 (博士)

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 Letters 12 巻, 2 号 平成 28 年 8 月掲載(予定))

### 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 ( $P < 0.05$ ).
6. 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. 考 按

悪性黒色腫に於いて, 同じ MITF で転写制御を受ける BCL2 と BCL2A1 蛋白の発現に相関が認められなかったことは, epigenetics による転写制御自体あるいは non-coding RNA による翻訳抑制の違いに起因するものと考えられた. 各々の発現は独立した因子であり, 悪性黒色腫患者の予後予測バイオマーカーとしての妥当性は, 別個に評価されるべきものであると推測された.

#### V. 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.