

論文の内容の要旨

氏名： 湊之上 史

専攻分野の名称： 博士（医学）

論文題名： 乳腺アポクリン癌における PGC1 α と p62 発現に関する研究

【背景】 乳腺アポクリン癌は、好酸性細胞質にミトコンドリアや脂肪滴を豊富に含むという形態学的特徴から特殊型に分類されているが、その分子生物学的根拠は明らかになっていない。

【目的】 乳腺アポクリン癌におけるミトコンドリア新生、脂質代謝関連因子である PGC1 α およびオートファジー、細胞増殖関連因子である p62 発現の特徴を明らかにすることを目的とした。

【方法】 日本大学医学部附属板橋病院で手術摘出された乳癌組織のホルマリン固定パラフィン包埋切片を用い、免疫組織学的検討ならびに mRNA 発現解析を行った。

【結果】 探索的検討として、乳腺アポクリン癌 12 例と非アポクリン癌 10 例について、ミトコンドリア関連分子 5 種類 (PGC1 α 、Nrf1、Nrf2、mtTFA、COX4) の mRNA 発現量を比較検討した。アポクリン癌で PGC1 α mRNA の発現量は高い傾向を示した ($p=0.06$)。次に、アポクリン癌 47 例、非アポクリン癌 62 例を対象とし、PGC1 α 、p62 について、免疫組織学的検討および mRNA 発現の検討を行った。mRNA 発現の検討については、非アポクリン癌は 47 例を対象とした。アポクリン癌は非アポクリン癌と比して、PGC1 α 蛋白陽性率および mRNA 発現量が有意に高発現していた (蛋白陽性率： $p=0.008$, mRNA 発現量： $p=0.007$)。また、アポクリン癌は非アポクリン癌に比して、p62 蛋白陽性率が有意に高かったが、p62 mRNA の高発現は伴っていなかった (蛋白陽性率： $p=0.015$, mRNA 発現量： $p=0.633$)。さらに、2 種類の乳腺アポクリン癌培養細胞である、MDA-MB-453 と MFM223 をもちい、p62 ノックダウンによる細胞増殖抑制の有無を検討した結果、p62 のノックダウンによる腫瘍増殖抑制効果が認められた (MDA-MB-453： $p<0.01$ 、MFM223： $p=0.018$)。

【考察】 アポクリン癌細胞においては、PGC1 α 発現亢進が明らかとなったことより、アポクリン癌におけるミトコンドリアや脂肪滴の貯留には、PGC1 α 発現が関与する可能性が示された。また、アポクリン癌細胞において、p62 mRNA を伴わない p62 蛋白の貯留が示されたことより、オートファジー不全の存在が推察された。アポクリン癌の形態学的特徴に PGC1 α 発現亢進およびオートファジー不全が関与している可能性が示された。また、p62 がアポクリン癌の細胞増殖抑制の標的となる可能性が示唆された。

【結語】 乳腺アポクリン癌における PGC1 α 発現亢進および p62 蛋白の貯留が明らかになった。