

氏名	亀田 光二
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第 564 号
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	平成 30 年 2 月 15 日
論文題目	肺腺癌の Adenoma-carcinoma sequence および発生母地における Q-FISH 法を用いたテロメア長の研究
審査担当専門委員	(主査) 杏林大学教授 滝澤 始 信州大学教授 中山 淳 浜松医科大学教授 梶村 春彦

審査の結果の要旨

肺腺癌、とくに末梢型の腺癌は末梢肺組織の構成細胞であるクララ細胞(Clara cell, CC)や肺胞 II 型細胞を発生母地として、前癌病変である異型腺腫様過形成(Atypical adenomatous hyperplasia, AAH)を経て、上皮内癌、浸潤性肺腺癌へと進展すると想定されており、これを adenoma-carcinoma sequence という。

テロメアは染色体末端に存在する 6 塩基対の繰り返し配列で、細胞分裂のたびに短縮し、老化や種々の老年病、発がんとの関連性が指摘されている。テロメア長の異常な短縮は染色体の不安定性を招き、他の固形癌の発生母地や前癌病変ではテロメア長の短縮を認める。テロメア長の測定には従来サザンブロット法が用いられてきたが、細胞ごとに測定可能な Quantitative fluorescent *in situ* hybridization (Q-FISH)法が導入されつつある。

しかしながら、肺末梢型腺癌の adenoma-carcinoma sequence におけるテロメア長を解析した報告は極めて少なく、とくに組織において細胞ごとにテロメア長を解析した報告は現在のところ見られない。申請者は、倫理委員会の承認のもと、肺葉切除または区域切除術で得られた症例を選択し、Q-FISH 法を用いて、AAH と肺腺癌の上皮内腺癌成分(Lepidic pattern, Lep)との間でテロメア長を比較した。その結果、AAH のテロメア長に比較して Lep のそれは有意に長かった。一方、肺腺癌の背景肺の CC (発生母地群) のテロメア長を、AAH, Lep, 転移性肺腫瘍の(Metastatic carcinoma, Met) (対照群) の背景肺の CC と比較した。その結果、4 細胞間で、喫煙群においては、肺腺癌の背景肺の CC (発生母地群) のテロメア長が対照群のそれより有意に短縮していた。一方、非喫煙群ではこのような差は認めなかった。背景肺の CC などの細気管支構成細胞は、非喫煙群ではテロメア長と年齢の間に有意な負の相関関係を認めたが、喫煙群では認めなかった。さらに、65 歳未満では喫煙群で有意にテロメア長の短縮が見られた。

以上のように、本論文は adenoma-carcinoma sequence におけるテロメア長を、いまだ報告のない Q-FISH 法を用いて解析したものであり、高いオリジナリティーを有する。よって、本論文の学術的価値は高く博士（医学）として合格と判断した。