



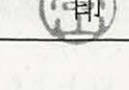
琉球大学学術リポジトリ

The significance of lipid accumulation in breast carcinoma cells through perilipin 2 and its clinicopathological significance

メタデータ	言語: 出版者: University of the Ryukyus 公開日: 2020-12-09 キーワード (Ja): キーワード (En): breast cancer, immunohistochemistry, lipid droplets, Oil-red O, perilipin 2 作成者: Kuniyoshi, Shimpei, 國吉, 真平 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/47445

(別紙様式第 7 号)

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	國吉真平
論文審査委員	審査日	令和 1 年 12 月 19 日	
	主査教授	加留部 謙之輔 	
	副査教授	高根 光寿 	
	副査教授	高山 千利 	
(論文題目)			
The significance of lipid accumulation in breast carcinoma cells through perilipin 2 and its clinicopathological significance (乳癌細胞におけるペリリピン2を介した脂肪蓄積の意義とその臨床病理学的意義)			
(論文審査結果の要旨)			
1 研究背景とその目的 肥満や糖尿病が重大な健康問題となって久しく、これまで、脂質代謝はこれら代謝性疾患との関係で研究が進められてきた。しかしながら、昨今では腫瘍性疾患においても脂質代謝が重要な役割を果たしていることが明らかとなりつつある。肥満は複数の癌腫で罹患のリスクファクターということが知られており、例えば女性罹患率の高い代表的な悪性腫瘍である乳癌では、閉経後の肥満が再発、死亡リスクと関連すると報告されている。 一方、細胞内脂肪滴は、脂質代謝に大きく関与している細胞内小器官であり、細胞内脂肪滴の増加は腫瘍細胞の増殖や薬剤耐性に関与していると報告される。また、脂肪滴の膜安定化作用を担う脂質関連タンパク質である perilipin 2 (以下 PLIN2) が、大腸癌において発現が亢進することが報告されている。本研究では、乳癌を対象として、それらの細胞内脂肪滴、および PLIN2 が臨床病理学的にどのような意義を持ち得るかを検討した。			
2 論文の内容 4つの異なる実験系を利用して乳癌細胞の PLIN2 の発現を検討した。 2-1 PLIN2 の発現の臨床病理学的解析 乳癌の手術標本 105 例を対象として PLIN2 の免疫組織化学(以下 IHC)を実施し、高発現群と低発現群に分類し、臨床病理学的因子との関係を検討した。カットオフ値は、参考となる先行研究がなかったため、分類される症例数や評価の再現性の点より陽性面積の 50%に設定した。また、染色強度に関しては、4段階(negative, very weak, weak, strong)に分け、weak 以上の染色強度を示すものを陽性とした。PLIN2 高発現群では、高悪性度の組織学的グレード、高 Ki-67 標識率、HER2 受容体陽性が有意に高頻度にみられ、エストロゲン受容体 (以下 ER) 陽性率は有意に低かった。乳癌の発現タンパクにより分類されるサブタイプ別の解析では HER2 のみ陽性の HER2 型、および全てが陰性となる basal 型が、ER 陽性となる luminal 型に比較して PLIN2 の陽性率が高かった。 2-2 早期病変における PLIN2 発現 細胞変性の影響が少ないと考えられる ADH (atypical ductal hyperplasia) 11 例、DCIS (ductal carcinoma in situ) 25 例を加えた他、2-1 で使用した標本で評価可能な非腫瘍乳腺組			

織を含む126例において、PLIN2の陽性率を検討したところ、非腫瘍性組織は他の病変に比較してPLIN2陽性率が低値であった。

2-3 従来の脂肪染色と抗PLIN2抗体染色の相関性

細胞内脂肪滴と perilipin 2 の関係をみるため、凍結標本13例の連続切片を作成し、それぞれに一般的に利用される細胞内脂肪滴の染色法である Oil red O (以下ORO) 染色と PLIN2 の IHC を実施した。そして画像解析ソフトウェアを用いて陽性面積を評価し、回帰直線にて両者の関係を検討したところ、強い相関が得られた。

2-4 培養乳癌細胞における PLIN2 の mRNA 発現

MDA-MB-231、MCF7、T47D の3種の乳癌細胞株を用いて PLIN2 の発現を RT-PCR で確認したところ、MCF7 や T47D に比較して MDA-MB-231 が有意差をもって高値を示していた。MDA-MB-231 は basal 型乳癌の細胞と考えられており、一方で MCF7 と T47D は luminal 型の乳癌細胞と考えられていることから、これは前述の手術標本を用いた解析結果とも一致していた。

以上より、細胞内脂肪滴の形成や PLIN2 の発現亢進は、乳癌の予後を悪化させる予後予測因子のひとつになり得ると考えられ、PLIN2 を介した脂質代謝が乳癌の進展に関与していると考えられた。また、凍結標本の準備など用意・手技が煩雑となりやすい ORO 染色の代わりとして PLIN2 の IHC が使用できる可能性も考えられた。

3 研究成果の意義と学術的水準



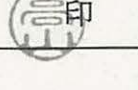
本研究の結果は、乳癌細胞における脂肪滴形成や PLIN2 の発現亢進はと乳癌の悪性度との高度の相関を示すものであり、同分子が乳癌の進行にとって重要な役割を担っていることが示唆されるものであった。脂質代謝に注目することで、これまでとは別視点からの予後予測マーカーや治療法の開発に関与できる可能性があり、学術的な面だけでなく、臨床的にも意義のある成果と考えられた。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。
 - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。

(別紙様式第8号)

最終試験結果の要旨

報告番号	*課程博第 号	氏名	國吉真平
論文審査委員	審査日	令和1年12月19日	
	主査教授	加留部謙輔 	
	副査教授	高槻光寿 	
	副査教授	高山千利 	
(最終試験結果の要旨)			
<p>1. 提出論文の内容、意義について十分に把握していること。</p> <p>2. 研究の背景、目的と方法について熟知していること。</p> <p>3. 研究の結果について正しく理解していること。</p> <p>4. 関連する国内外の研究を良く把握していること。</p> <p>5. 研究成果の展望について確かな見識を有していること。</p> <p>審査の結果、これらに関連する質問に対して十分満足する回答が得られたため、本学大学院博士課程を修了するに値すると判断し、最終試験は合格とした。</p>			

- 備考 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書とすること。
- 2 *印は記入しないこと。