

「atypical adenomatous hyperplasia (AAH)から肺腺癌の発生にいたる adenoma-carcinoma sequence における小胞体ストレス応答」に関する研究

### 1. 研究対象

1980年1月～2002年12月に、当院呼吸器外科で肺癌の手術を受けられた方

### 2. 研究目的・方法

現在、肺癌は健康診断や人間ドック等で早期発見に努めているものの、その死亡者数は右肩上がり、男女ともに部位別がん死亡数第1位であります（2012年、国立がん研究センターがん対策情報センター）。

肺癌にはいくつか種類がありますが、その一つ、腺癌は肺癌の中で最も頻度が高い癌腫で（以下、肺腺癌）、女性に多く、喫煙歴のない方にも発症しやすい癌です。

癌研究の推進や医学の目覚ましい発展があるにもかかわらず、肺腺癌が発生するまでの一連の過程は、未だに解明されておりません。現在、5mmにも満たない atypical adenomatous hyperplasia (以下 AAH) という病変が、肺腺癌の前癌病変と考えられていますが、懐疑的な意見も多く、その真偽は定かではありません。

小胞体ストレスは小胞体内の変性蛋白の蓄積により発生し、その修復に小胞体ストレス応答が働きます。小胞体ストレス応答に関与する ATF6 や XBP1 を介して小胞体ストレスを軽減することができます。

本研究では、この小胞体ストレス応答の肺腺癌発生への関与を検索します。AAH 及び肺腺癌を分子生物学的に解析して、肺腺癌の発生過程における AAH の位置づけを解明し、肺腺癌発生過程モデルの1つを確立することを目指しています。これは病理学的な意義だけでなく、将来的には肺腺癌の遺伝子発現異常によるリスクファクターの確立や肺腺癌の治療法の確立にも結びつく可能性もあります。

本研究は、具体的には、ホルマリン固定パラフィン包埋した病理組織検体、一部の症例は手術時に採取された凍結組織を使用します。ホルマリン固定パラフィン包埋した病理組織検体は免疫組織学的に XBP1、GRP78、ATF-6 の染色陽性度を検索します。凍結組織の一部は RNA を抽出して、Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) 法で XBP1 mRNA のスプライシング型を検索します。凍結組織の一部は細胞内と核組織とに分画を分け、GRP78、ATF-6 蛋白について Western blotting analysis を行い、核内へのそれぞれの蛋白の移行度を検索します。そして、AAH と肺腺癌での差異を比較するものです。診断後に当院検査部に保存されている、手術時の組織標本及び手術時に採取された生組織を使用しますので、研究のための追加検査や、患者さんから新たに検体を採取することはありません。

### 3. 研究に用いる試料・情報の種類

研究の上で、手術時の年齢、腫瘍の部位、腫瘍の大きさ等の情報を用います。本研究で

は、組織標本や診療情報等の個人情報には匿名化によって管理され、個人が特定されることはありません。遺伝するような遺伝子は調べません。公的な発表に関しては個人が決して特定されないように留意いたします。

#### 4. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。

試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としないので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

埼玉県所沢市並木 3-2

防衛医科大学校 臨床検査医学講座

TEL：04-2995-1511（内線 5143）

研究代表者 中西 邦昭