

氏名・(本籍)	濱 口 晃 一 (高知県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博士(論)第204号		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
学位授与年月日	平成9年3月24日		
学位論文題目	Demonstration of fibroblast growth factor receptor-1 in human prostate by polymerase chain reaction and immunohistochemistry. (ポリメラーゼチェーンリアクションおよび免疫組織化学法によるヒト前立腺における線維芽細胞成長因子受容体1の検討)		
	審査委員	主査 教授	大久保 岩 男
		副査 教授	木 村 宏
		副査 教授	友 吉 唯 夫

論文内容の要旨

【目的】

正常前立腺の成長および増殖に線維芽細胞成長因子(FGF)が関与することが明らかになりつつある。さらに、前立腺の過形成および癌組織にFGFとそのmRNAが発現することも知られている。しかし、前立腺におけるFGF受容体(FGFR)の研究はほとんど行われていない。本研究では、ヒト前立腺の正常および過形成組織におけるFGFR1の発現を分子生物学と免疫組織化学の技法を用いて検索し、過形成の成因との関連性について検討した。

【方法】

①FGFR1 mRNAの発現の解析

FGFR1 (flg gene) mRNAの特異的プライマーを作製し、ヒト前立腺の正常および過形成組織におけるFGFR1 mRNAの発現を、PCR法で調べた。PCR産物の電気泳動バンドは、画像解析法を用いて定量測定した。

②FGFR1タンパク質発現の分析

FGFR1の細胞外ドメインを認識するウサギ抗血清を用い、ヒト前立腺の正常および過形成組織におけるFGFR1タンパク質の含有量を、ウェスタンブロッティング法で調べた。

③免疫染色によるFGFR1局在の観察

上記の抗血清を用い、ヒト前立腺の正常および過形成組織におけるFGFR1の細胞局在を免疫組織化学染色で調べた。

【結果】

PCR法解析により、正常および過形成の全例においてFGFR1 mRNA発現が認められること、過形成例での発現レベルは正常例よりも平均約5倍高いことが明らかとなった。

ウェスタンブロッティング法分析により、正常および過形成の両者においてFGFR1の分子量に相当する約140kDaと80kDaの免疫陽性分画が存在することが判明した。

免疫組織化学的観察により、FGFR1免疫陽性反応は基底細胞と一部の間質細胞に局在し、しかも過形成例での染色強度は正常例よりも強いことが証明された。

【考察】

本研究により、FGFR1 mRNAとその遺伝子産物の両者がヒト前立腺組織に発現しており、それらの発現は過形成では有意に亢進していることがはじめて明らかとなった。前立腺過形成組織ではbFGF mRNA発現の亢進があるとすでに報告されており、またFGFR1はbFGFの受容体であるという事実を勘案すると、前立腺過形成の成因にはbFGF-FGFR1系が関与するものと強く推定される。

免疫組織化学の結果から、FGFR1は主として前立腺の基底細胞細胞膜に局在することが明らか

となった。前立腺基底細胞の生理的な役割はまだ不明であるが、bFGFが主として前立腺の間質に存在するという報告と合わせて考えれば、基底細胞を経由する「上皮-間質」間の情報伝達の少なくとも一部がbFGF・FGFR1によって担われているものと示唆される。今後の研究課題として、基底細胞がいかにして上皮細胞の増殖に係わるのか、FGFR1以外の受容体を介するFGF作用機構が存在するのか、さらに正常の前立腺組織におけるFGFR1の機能的意義は何であるか、などが重要と考えられる。

【結論】

FGFR1 mRNAおよびその遺伝子産物の両者がヒト前立腺組織に発現し、過形成では両者の発現レベルが亢進していることが明らかとなった。FGFR1タンパク質は主として基底細胞の細胞膜に局在し、過形成ではその染色強度が亢進していることから、FGFR1が前立腺過形成の成因に関与するものと推測された。

論文審査の結果の要旨

前立腺の組織増殖に線維芽細胞成長因子(FGF)が関与し、前立腺の過形成や癌組織ではFGFおよびそのmRNAの発現が増加することが報告されている。しかし、前立腺におけるFGF受容体(FGFR)の細胞レベルでの局在や発現動態に関しては不明の点が多い。本研究は、ヒト前立腺の正常および過形成組織におけるFGFR1発現の有無を検証することにより、過形成の成因におけるFGFR1の役割を検討したものである。

結果

- ①FGFR1のmRNAをPCR法で解析し、正常および過形成の全例において発現があること、過形成例では正常例よりも約5倍高いことを示した。
- ②FGFR1タンパク質をウェスタンブロット法で調べると、正常および過形成の両者に140kDaと80kDaの分子量を有する2種類のタンパク質が発現することを見いだした。
- ③さらに免疫組織化学の光顕的検索により、FGFR1は基底細胞と一部の間質細胞に局在し、しかも過形成例では陽性染色の強度が増加することを明らかにした。

本研究により、FGFR1のmRNAとその遺伝子産物が、ともにヒト前立腺組織に発現し、両者の発現は過形成において亢進することが明らかとなった。前立腺過形成組織では塩基性FGFのmRNA発現が亢進するという報告があり、またFGFR1は塩基性FGFの受容体であるという事実から、前立腺の過形成発症機構にFGFR1を介する塩基性FGFの作用が重要な鍵を握るものと推定される。さらに、基底細胞を経由する「上皮-間質」間の情報伝達の一部をFGFR1を介する塩基性FGFが担当しているものと考えられる。

本研究は、FGFR1が前立腺過形成の成因に重要な意義をもつことを初めて報告したもので、ヒト前立腺における成長因子受容体の役割の一端を解明したものといえる。よって、博士(医学)の学位に値するものと認められた。