

平成23年12月

濱本佑樹 学位論文審査要旨

主 査 林 一 彦
副主査 井 藤 久 雄
同 豊 島 良 太

主論文

Prognostic significance of Minichromosome maintenance protein 7 and Geminin expression in patients with 109 soft tissue sarcomas

(ヒト軟部肉腫109例におけるライセンス化因子Minichromosome maintenance7、Gemininの予後的意義)

(著者：濱本佑樹、庄盛浩平、野坂加苗、春木朋広、豊島良太、井藤久雄)

平成 22 年 ONCOLOGY LETTERS 1 巻 703 頁～709 頁

学 位 論 文 要 旨

Prognostic significance of Minichromosome maintenance protein 7 and Geminin expression in patients with 109 soft tissue sarcomas

(ヒト軟部肉腫109例におけるライセンス化因子Minichromosome maintenance7、Gemininの予後的意義)

真核生物では1回の細胞周期に1度だけ染色体が複製されるように厳密な制御を受けている。この制御のうち複製開始点に Cell division cycle 10 dependent transcript 1 (Cdt1) などの蛋白が結合し、Minichromosome maintenance (MCM) 複合体を認識して複製開始可能な状態となることをライセンス化と呼ぶ。一方、GemininはCdt1に結合しMCM複合体が再度認識されるのを抑え、同一細胞周期内において再度ライセンス化されるのを防いでいる。GemininはS・G2・M期で発現しDNA複製阻害機能がみられるため、腫瘍抑制的特性を有する可能性が示唆されている。本研究では、ヒト軟部肉腫におけるMCM複合体、Gemininの発現と臨床病理学的因子との関連性について検討した。

方 法

109例の軟部肉腫（男性67例、女性42例、平均年齢55.8歳）を対象とした。組織型は平滑筋肉腫40例、脂肪肉腫34例、滑膜肉腫18例、類上皮肉腫5例、粘液線維肉腫5例、悪性線維性組織球種4例、横紋筋肉腫3例であった。ホルマリン固定パラフィン包埋された腫瘍組織より薄切標本を作製し、抗MCM7抗体、抗Geminin抗体、抗Ki-67抗体を用いて免疫組織化学的に検討した。高発現部位の少なくとも1000個の細胞について標識率 (Labeling index: LI) を算出した。検討項目は、1. 臨床病理学的因子 (年齢、性、発生部位、腫瘍径、遠隔転移の有無、組織学的悪性度、組織型) と標識率との関係、2. MCM7、Geminin、Ki-67標識率間の相互関係、3. 臨床病理学的因子、標識率と生存率との関係、とした。

結 果

MCM7、Geminin、Ki-67はすべての軟部肉腫において核での発現を認めた。平均LIはMCM7 17.4%、Geminin 7.4%、Ki-67 14.2%であった。MCM7、GemininのLIはKi-67のLIとそれぞれ有意な正の相関を示した。Kaplan-Meier生存解析では平均LIをカットオフ値とし高値群と

低値群で比較したところ、MCM7、Geminin、Ki-67すべてでLI高値群が有意に予後不良であった。組織型別では、平滑筋肉腫においてMCM7とGemininのLI高値群が、脂肪肉腫においてKi-67 LI高値群が有意に予後不良であった。他の組織型においてはMCM7、Geminin、Ki-67 LIの高値群で予後不良な傾向がみられたが、有意差は認められなかった。Cox比例ハザード解析における単変量解析では、遠隔転移の有無、組織学的悪性度、MCM7、Geminin、Ki-67のLIが有意な予後予測因子となった。多変量解析ではGemininのLIのみが独立した予後予測因子となった。

考 察

MCM複合体はMCM2～7の6量体を形成しDNAヘリカーゼ活性を持つとされ、ほぼすべての細胞周期で発現し、増殖活性の高い部位で発現が亢進する。肺腺癌や乳癌などいくつかの悪性腫瘍で発現が亢進し、臨床病理学的因子や予後との関連が報告されている。一方、Gemininはその細胞周期における役割からDNA複製阻害機能があり腫瘍増殖に対し抑制的に働くと考えられ、星状細胞脳腫瘍などではGeminin高発現が良好な予後と関連するとの報告がある。しかし、乳癌や腎癌などにおけるGeminin高発現は不良な予後と関連するとの報告もあり、悪性腫瘍におけるGemininの役割については未だ解明されていないのが現状である。本研究ではMCM7、GemininのLI高値群は有意に予後不良であり、単変量解析および多変量解析においても有意な予後不良を示す因子となった。Geminin発現については放射線感受性との関連性も示唆されており、Geminin高発現例では放射線感受性が高くなり予後を左右するとの報告もある。本検討ではGeminin発現と放射線治療の有無に関連性は認められず、ヒト軟部肉腫におけるMCM7とGemininの高発現は、既存の増殖活性因子であるKi-67と同様に予後不良を示唆する因子と考えられた。

結 論

ヒト軟部肉腫におけるMCM7とGemininの発現は、既存の増殖活性因子であるKi-67発現と同様に有用な予後予測因子となりうる可能性が示された。