

氏名	あらき くに お 荒木 邦 夫
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第488号
学位授与年月日	平成16年 9月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Co-expression of Cox-2 and EGFR in stage I human bronchial adenocarcinomas (病期 I 期肺腺癌におけるシクロオキシゲナーゼ-2 と 上皮成長因子受容体の共発現)
学位論文審査委員	(主査) 應 儀 成 二 (副査) 井 藤 久 雄 清 水 英 治

学位論文の内容の要旨

Cyclooxygenase (Cox) -2 はアラキドン酸からプロスタグランジン E2 の生成を触媒する酵素であり、炎症反応で誘導されプロスタグランジンの産生を促進する。Cox-2 阻害薬である非ステロイド系消炎鎮痛剤の常用者では、疫学的に悪性腫瘍の低い罹患率が判明している。大腸の発癌実験モデルでも、非ステロイド系消炎鎮痛剤は腫瘍発生を抑制することが報告されている。実際、ヒトの癌において、Cox-2 の高発現と腫瘍の増殖や浸潤との関連が示されている。しかし、Cox-2 がどのような経路で活性化され、腫瘍の発生や進展に関与するかは不明である。また、上皮成長因子受容体 epidermal growth factor receptor (EGFR) も、癌の発生や増殖に影響することが知られているが、肺癌における Cox-2 との関係は不明である。

本研究では、肺腺癌の切除標本を用いて Cox-2 と EGFR との関連を分析し、腫瘍の増殖や浸潤の病態、並びに予後との関係を解明している。

方 法

免疫染色する Cox-2、EGFR 発現の特異性を確認するため、異なる肺癌細胞 4 株 (A549、LCSC#3、PC14、RERF-LC-KJ) を用いて、ウェスタンブロット法を施行した。

対象は病期 I 期肺腺癌 71 例とした。肺腫瘍の切除標本をホルマリン固定パラフィン包埋ブロックとして、Cox-2、EGFR、P53、Ki-67 に対する抗体を用いてアビジン・ビオチン・ペルオキシダーゼ法による免疫染色を行った。Cox-2、EGFR、P53 は 10%以上の陽性細胞を陽性とし、Ki-67 は labeling index が 20%以上を陽性とした。腫瘍内蛋白発現と臨床病理学的因子、並

びに予後との関連を分析した。

結 果

ウェスタンブロット法により、抗 Cox-2 抗体、抗 EGFR 抗体は、共に複数の肺癌細胞株に特異バンドを検出し、蛋白発現の特異性を確認した。

免疫染色では、Cox-2 と EGFR が共発現する腫瘍細胞は、主として浸潤先進部に一致しており、この領域では Ki-67 labeling index も高値であった。Cox-2 陽性例は 57 例、EGFR 陽性例は 56 例であり、両者の間に正の相関が存在した ($p < 0.01$)。また、Cox-2 陽性例は、P53 陽性 27 例、並びに Ki-67 陽性 35 例とも正の相関が存在した ($p < 0.01$)。

臨床病理学的因子では、年齢、性別、組織型、分化度、病期は、いずれも Cox-2、並びに EGFR の有意差はなかった。予後に関しては、5 年生存率は、Cox-2 陽性例では 72.6%、Cox-2 陰性例では 100%となり、有意差が存在した ($p < 0.05$)。

考 察

Cox-2 は、肺癌組織型のうち扁平上皮癌より腺癌に発現率が高いとする報告が多く、本研究でも腺癌で約 80%の高い発現を確認した。Cox-2 は、腺癌の発生母地とされる細気管支の肺胞上皮型腫瘍細胞では発現したが、扁平上皮癌の発生母地とされる気管支の扁平上皮化生細胞や過形成基底細胞では殆ど発現がなかった。従って、Cox-2 は腺癌の発生に何らかの役割を演じている可能性を示唆する。また、Cox-2 は、浸潤先進部の腫瘍細胞でも発現し、P53 陽性例、また Ki-67 陽性例とも相関することから、発生に加えて、増殖、浸潤にも関与することが推察される。一方、EGFR は、浸潤先進部の腫瘍細胞において Cox-2 と共発現し、Cox-2 陽性例と相関したことから、腺癌の浸潤には、EGFR と Cox-2 が相互に作用する可能性が示唆された。

Cox-2、並びに EGFR 発現が臨床病理学的因子、並びに予後に与える影響を検討した結果、病期 I 期の腺癌患者では、Cox-2 陰性例では陽性例より予後が良好であった。従って、Cox-2 は、肺腺癌の予後因子となる可能性が示された。

結 論

Cox-2 は、肺腺癌組織において、EGFR、P53、Ki-67 の発現と相関することから、増殖、浸潤に関与する可能性が示唆された。また、Cox-2 は、非発現例の予後が良好であり、肺腺癌の予後因子となる可能性が示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、病期 I 期のヒト肺腺癌切除標本を用いて、免疫染色法による Cox-2 と EGFR の発現

が、腫瘍の発生、進展、並びに患者の予後に与える影響を検討したものである。

Cox-2 は、浸潤先進部の腫瘍細胞で高率に発現し、P53 陽性例、また Ki-67 陽性例とも相関することから、発生、増殖、浸潤に関与することが推察される。また、EGFR は、浸潤先進部の腫瘍細胞において、Cox-2 と共発現し、また Cox-2 陽性例と相関したことから、腫瘍の浸潤に EGFR と Cox-2 が相互に作用する可能性が示唆された。Cox-2 陰性例では陽性例より予後が良好であり、Cox-2 は予後因子となる可能性が示された。

これらの内容は、肺腺癌の病態における Cox-2 の役割を解明したものであり、明らかに学術の水準を高めたものと認める。