

平成20年12月

山家健作 学位論文審査要旨

主 査 豊 島 良 太
副主査 井 藤 久 雄
同 林 一 彦

主論文

High expression of enhancer of zeste homologue 2 indicates poor prognosis in patients with soft tissue sarcomas

(軟部肉腫患者においてenhancer of zeste homologue 2の高発現は予後不良となる)

(著者：山家健作、尾崎充彦、木谷憲典、庄盛浩平、吉田春彦、井藤久雄)

平成20年 Molecular Medicine Reports 掲載予定

学 位 論 文 要 旨

High expression of enhancer of zeste homologue 2 indicates poor prognosis in patients with soft tissue sarcomas

(軟部肉腫患者においてenhancer of zeste homologue 2の高発現は予後不良となる)

比較的稀な悪性間葉系腫瘍である軟部肉腫は、時に高悪性度な態度をとり、早期の遠隔転移を来し死に至らしめる。治療方法を選択するうえで、悪性潜在性を予測することは重要でありながら、信頼性の高い因子やマーカーは無いのが現状である。これまでも腫瘍径、腫瘍深度、組織学的グレードのような臨床病理学的因子が予後予測因子として報告がされている。それと同時に、分子生物学的な予後予測マーカーに関しても多くの報告がされている。現在、Ki-67のように信頼性が高いとされている予後予測マーカーは少数である。一方、enhancer of zeste homologue 2 (EZH2) は、ポリコム遺伝子群の1つで細胞周期の調節や細胞の分化・成熟に関わっているとされ、上皮性腫瘍においてはEZH2の発現と悪性度が相関するという報告が散見される。

そこで本研究では、軟部肉腫におけるEZH2の発現と臨床病理学的因子の関わりを調べるとともに、既知の予後予測マーカーとされるKi-67との関係を調査した。

方 法

104例の軟部肉腫患者から得られた腫瘍組織を対象とした。EZH2およびKi-67発現の評価は、ホルマリン固定パラフィン包埋固定より得られた薄切標本を用い、免疫組織化学的に腫瘍細胞における陽性細胞数を標識率とした。検討項目は、1. 臨床病理学的因子（年齢、性別、発生部位、腫瘍径、遠隔転移の有無、組織学的グレード、組織型）とEZH2およびKi-67標識率との関係、2. 個々の腫瘍におけるEZH2標識率とKi-67標識率との関係、3. EZH2標識率およびKi-67標識率と生存率との関係、4. 多変量解析による、臨床病理学的因子、EZH2発現、Ki-67発現と生存率との関係、とした。

結 果

全例におけるEZH2平均標識率は14.9%、Ki-67平均標識率は9.4%であった。年齢(56歳未満、56歳以上)、性別、発生部位(浅部、深部)、腫瘍径(5 cm未満、5 cm以上)、遠隔転移の有無、組織学的グレード(1~3)における標識率について比較したところ、EZH2標識率、Ki-67標識率とも遠隔転移の有る群、組織学的グレードの高い群で有意に標識率が高値であった(いずれも $P < 0.01$)。その他の臨床病理学的因子には有意差は無かった。EZH2標識率とKi-67

標識率には有意な正の相関関係があった(相関係数0.65、 $P < 0.01$)。標識率の中央値で高発現群と低発現群の2群にわけ、Kaplan-Meier曲線を描いたところ、EZH2とKi-67の両者とも高発現群が低発現群より有意に生存率が低かった($P < 0.01$)。臨床病理学的因子、EZH2発現(高発現群、低発現群)、Ki-67発現(高発現群、低発現群)と生存率との関係を多変量解析したところ、EZH2高発現群であること、組織学的グレード3であることが独立した有意な予後不良因子であった(それぞれ相対危険率2.79、 $P = 0.02$ と相対危険率5.72、 $P = 0.03$)。

考 察

EZH2と悪性度との関連性については、前立腺癌、乳癌、悪性黒色腫、膀胱癌、胃癌、悪性リンパ腫、口腔癌で報告がされている。軟部肉腫におけるEZH2の発現を検討した本研究では、遠隔転移の有る群、組織学的グレードの高い群でEZH2標識率が有意に高値であり、その悪性度との関連性が示唆された。また、既知の増殖マーカーであり、予後予測マーカーとされるKi-67の標識率とは有意な正の相関があり、EZH2もKi-67同様、増殖マーカー、予後予測マーカーとなり得る可能性があると考えられた。生存率の検討では、EZH2高発現群が低発現群より有意に生存率が低く、多変量解析においてEZH2高発現群は独立した有意な予後不良因子であったことから、EZH2が予後予測マーカーとなる可能性が示唆された。

結 論

104例の軟部肉腫について、免疫組織化学的にEZH2とKi-67の発現と臨床病理学的因子の関係を調査した。EZH2高発現群では患者の予後は不良であり、EZH2は軟部肉腫において新規の予後予測マーカーになり得ることが示唆された。