

平成21年2月

# 藤岡真治 学位論文審査要旨

主 査 西 村 元 延  
副主査 清 水 英 治  
同 井 藤 久 雄

## 主論文

Expression of minichromosome maintenance 7 (MCM7) in small lung adenocarcinomas  
(pT1): Prognostic implication

(小型肺腺癌におけるミニクロモソームメンテナンス7発現：予後との関連)

(著者：藤岡真治、庄盛浩平、西原圭祐、山家健作、野坂加苗、荒木邦夫、春木朋広、  
谷口雄司、中村廣繁、井藤久雄)

平成21年 Lung Cancer 掲載予定

# 学 位 論 文 要 旨

## Expression of minichromosome maintenance 7 (MCM7) in small lung adenocarcinomas

### (pT1): Prognostic implication

#### (小型肺腺癌におけるミニクロモソームメンテナンス7発現：予後との関連)

肺癌による死亡者数は年々増加しており、その中でも肺腺癌による死亡数が半数を占める。最近では、高解像度CTの発達やCT検診の導入で、小径の肺腺癌の手術が増加している。肺癌の予後は病期に依存しているが、5年生存率では、最も予後良好とされるstage IAでも68.5～83.9%、stage IBでも60.1～66.3%と不良である。小径肺腺癌の予後因子に関しては、多数の研究でこれまで述べられてきたが、病理学的、生物学的な特徴に関してはまだ不十分であり、予後予測に寄与する分子マーカーが必要とされている。MCM7は細胞増殖マーカーの1つと考えられており、大腸癌、前立腺癌、子宮頸癌、神経芽腫で報告されているが、肺腺癌ではまだ報告されていない。そこで、腫瘍径3 cm以下の肺腺癌100切除症例を用いて、MCM7発現、予後との関連を検討した。MCM7は、腫瘍径3 cm以下の肺腺癌 (pT1) のみでなく、stage I 肺腺癌でも、MCM2やKi-67より有意な予後因子となる可能性が示唆された。

## 方 法

症例は、1990年1月から2006年12月までに鳥取大学医学部附属病院と米子医療センターで切除された腫瘍径3 cm以下の肺腺癌100症例を用いた。男性38名、女性62名、平均年齢は66.1歳であった。Stage は、IAが71例、IBが2例、IIAが6例、IIBが3例、IIIAが12例、IIIBが6例であった。Micropapillary component症例 (MPC) は100症例中16例であった。組織型では、細気管支肺胞上皮癌 (BAC) 16例、混合型49例、乳頭型22例、腺房型11例、コロイド腺癌2例であった。ホルマリン固定、バラフィン包埋、3  $\mu\text{m}$ にスライスし、抗MCM7抗体、抗MCM2抗体、抗Ki-67抗体を用いて免疫組織学的に検索し、腫瘍細胞の標識率を算出した。そして、MCM7と臨床病理学的因子や予後との関連を調べた。

## 結 果

MCM7標識率の平均値は $20.2 \pm 15.2\%$ 、一方Ki-67標識率の平均値は $13.7 \pm 11.2\%$ で、MCM7標識率が有意に高値であった。また、non-BAC群でも同様にMCM7がKi-67より有意に高値であった。BACとnon-BACでのMCM7・Ki-67標識率の比較では、non-BACで有意に高値であ

った。MCM7標識率に関して、BACとnon-BAC亜型との比較では、腺房型が最も高値で、以下混合型、乳頭型と続き、BACが最も低値であった。MPC症例はnon-BAC84症例中16症例にみられ、MCM7標識率はBACとnon-BAC群の間であった。また、MPC症例はMCM7低標識群で高頻度にみられた。MCM7と臨床病理学的因子との関連では、性別、分化度、腫瘍径、Ki-67、MCM2、P53と関連がみられた。予後との関連では、Kaplan-Meier法にて、MCM7高標識群は、100症例全体に加え、リンパ節転移症例を除いたStage I症例でも有意に予後の悪化を認めた。Cox比例ハザード多変量解析では、MCM7は有意な独立予後因子であった。

## 考 察

癌関連死亡の中で肺癌による死亡は最も一般的となりつつあり、肺腺癌増加傾向を示し約半数を占めている。しかし、肺腺癌の生存率は決して良好とはいえず、予後予測のための有用なマーカーが求められている。肺腺癌とラインセンス化因子の一つであるMCM2発現との関連では、MCM2高発現が予後不良の因子であること、また、MCM2はBAC群よりnon-BAC群で高発現であることが知られてきた。本研究では、MCM7と、臨床病理学因子や予後との関連を調べ、MCM7が有用な予後因子となるか検討した。

本研究では、MCM7はBAC群よりnon-BAC群で高発現であった。この結果は、non-BACがBACよりも増殖活性が高いことを示している。MCM7の平均標識率はKi-67の平均標識率よりも高値であった。これは、MCMが増殖細胞のみでなく、潜在的な増殖活性細胞にも発現するという過去の論文に一致する。また、MCM7高値群は、男性、低分化、Ki-67高値、MCM2高値、P53高値と関連がみられたが、さらに、腫瘍径やリンパ節転移症例を除いたStage I症例でも同様に関連がみられた。予後に関しては、pT1症例でもstage I症例でも、MCM7高発現が予後増悪因子であった。また、stage I症例ではMCM7は独立予後因子となったが、MCM2やKi-67は独立予後因子ではなかった。MPC合併症例は、高頻度にリンパ節転移を起こし、予後不良因子となることは知られており、その原因として細胞接着因子の異常が指摘されている。今回、MCM7低発現群でMPC症例が高頻度にみられた。MPCは、増殖活性自体が高くないことが示唆された。

## 結 論

MCM7は、pT1肺腺癌やstage I肺腺癌において、MCM2や既知の増殖マーカーであるKi-67よりも有意な予後因子となる可能性が示唆された。