

平成20年2月

安宅正幸 学位論文審査要旨

主 査	村 脇 義 和
副主査	井 藤 久 雄
同	池 口 正 英

主論文

Topoisomerase I protein expression and prognosis of patients with colorectal cancer

(結腸直腸癌患者におけるトポイソメラーゼ I 発現とその予後について)

(著者：安宅正幸、池口正英、山本学、井上雅史、谷田孝、岡伸一、堅野国幸)

平成19年12月 Yonago Acta medica 50巻 81頁～87頁

学 位 論 文 要 旨

Topoisomerase I protein expression and prognosis of patients with colorectal cancer

(結腸直腸癌患者におけるトポイソメラーゼI発現とその予後について)

トポイソメラーゼ I は、DNAの複製に働き、細胞の分裂、増殖に不可欠な蛋白であり、さまざまな癌腫で、トポイソメラーゼ I のmRNA発現や蛋白発現が亢進している事が報告されている。また、トポイソメラーゼ I 阻害剤であるCPT-11は、制癌剤として使用され、胃癌や大腸癌においては、高い治療効果が報告されている。しかし、進行大腸癌においては、CPT-11の治療効果は40～50%とされ、CPT-11に抵抗性の大腸癌も存在する。本研究は、癌腫におけるトポイソメラーゼ I の発現と予後との関連、トポイソメラーゼ I の発現とCPT-11の治療効果との関連を明らかにし、CPT-11がもっとも効果を発揮する症例の選別が可能かどうかを予測する目的で行った。

方 法

1992年から2001年の間に治癒的切除が行われた104例の結腸直腸癌患者を対象とした。手術標本のパラフィン包埋切片を用い、抗トポイソメラーゼ I 抗体による免疫組織化学染色を行い、腫瘍のトポイソメラーゼ I 発現の評価を行った。腫瘍細胞中の染色陽性細胞が認められたものを陽性、陽性細胞が認められなかったものを陰性とした。

結 果

免疫組織化学染色でのトポイソメラーゼ I 発現は、104例中陽性45例(43.2%)、陰性59例(56.8%)であった。中分化型腺癌、低分化型腺癌は高分化型腺癌と比較し陽性率が高く、また、Dukes' C、Dでは陽性率が52.4%とDukes' A、Bでの陽性率29.3%に比べて有意に高率であった ($P=0.02$)。トポイソメラーゼ I 発現陽性例、陰性例の5年生存率はそれぞれ64.9%、75.5%であり、トポイソメラーゼ I 発現陽性例は有意に予後不良であった ($P=0.005$)。しかしながらCox比例ハザードモデルを用いた多変量解析では、トポイソメラーゼ I 発現はDukes分類から独立した予後因子とはならなかった。63例のDukes' C症例のうち、再発が23症例に認められ、そのうち16例にトポイソメラーゼ I 阻害薬であるCPT-11を用いた化学療法が施行された。原発巣がトポイソメラーゼ I 陰性であった4例の50%生存期間が4ヶ月であったのに比べ、トポイソメラーゼ I 陽性であった12例の生存中央値は12ヶ月と有意にCPT-11使用時の予後が延長した ($P=0.041$)。

考 察

今回の検討では、トポイソメラーゼ I 発現陽性例は全体の43.2%であった。Dukes' Cでの陽性率はDukes' A、Bの陽性率よりも高く、また中分化、低分化型腺癌での陽性率は高分化型腺癌の陽性率よりも高かった。これらのことから、結腸直腸癌においてトポイソメラーゼ I の発現は腫瘍の成長度、病理学的分化度との関連が示唆された。肉腫においても、腫瘍の成長度とトポイソメラーゼ I 発現の間には関連があるという報告があり、トポイソメラーゼ I 発現が腫瘍の増殖、進展や予後の指標となる可能性が示唆された。さらに、今回の研究において、大腸癌再発時にCPT-11を用いた化学療法を行うと、トポイソメラーゼ I 発現陽性例は陰性例に比べ有意に予後が改善された。In vitroでも、トポイソメラーゼ I 発現は、癌細胞のCPT-11への反応性に関連するという報告があり、再発あるいは進行結腸直腸癌患者に対する化学療法の反応性、予後を予測する上でトポイソメラーゼ I 発現の臨床的重要性が認識された。

結 論

癌腫におけるトポイソメラーゼ I 発現の測定は、進行・再発結腸直腸癌患者に対する化学療法の反応性を予測する上での重要な指標と考えられた。