

氏名	まえた よしひこ 前田佳彦
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第492号
学位授与年月日	平成17年 3月11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	Expression of Mcl-1 and p53 proteins predicts the survival of patients with T3 gastric carcinoma (Mcl-1 蛋白、P53 蛋白の発現は漿膜浸潤胃癌患者の予後を予測する)
学位論文審査委員	(主査) 井藤久雄 (副査) 能勢隆之 村脇義和

学位論文の内容の要旨

Myeloid cell leukemia 1 (Mcl-1) はミトコンドリアの膜透過性を調節することにより、アポトーシスを抑制する Bcl-2 family 蛋白の一つである。Bcl-2 family にはアポトーシス促進性および抑制性分子が存在し、これらがヘテロダイマーを形成しアポトーシスを制御している。抑制系である Mcl-1 蛋白が腫瘍に高率に発現していればアポトーシスが抑制され、これにより腫瘍細胞が細胞死から免れ、患者予後に影響あるものと推測される。

本研究では胃癌における Mcl-1 蛋白発現を免疫組織学的に検出し、臨床病理学的意義について検討した。さらに漿膜浸潤胃癌における P53 蛋白発現との関連を解析した。

症例と方法

治癒切除手術が施行された胃癌 182 例を対象とし、その手術標本のホルマリン固定、パラフィン包埋切片を用いて抗 Mcl-1 抗体による免疫組織化学的染色を行った。腫瘍細胞の 50%以上が染色された症例を 2+ (強陽性)、5%~50% を 1+ (陽性)、5%未満を - (陰性) として判定し、解析は 5%以上を陽性群、5%未満を陰性群として行った。P53 蛋白は漿膜浸潤胃癌 (T3) 128 例を対象とし同様に免疫染色を行い、20%以上を陽性、20%未満を陰性とした。

胃癌細胞における Mcl-1 発現を各種臨床病理学的パラメーターと比較・検討し、さらに、患者予後との関連を解析した。

結 果

182 例中 Mcl-1 蛋白発現陽性は 127 例 (69.8%)、陰性 55 例は (30.2%) であった。臨床病理学的諸因子との比較では Mcl-1 蛋白発現と組織学的分化度及び進行度において有意な相関を認めた ($P < 0.05$)。他方、年齢、性、腫瘍径、リンパ管および血管侵襲との関連はなかった。漿膜浸潤胃癌 128 例中 80 例 (64%) において P53 蛋白陽性であったが、Mcl-1 と P53 発現に関連はなかった。

1 ヶ月以内他病死を除く 179 例において Kaplan-Meier 法による生存解析を行ったところ、5 年生存率は Mcl-1 蛋白陰性群 73.7%、陽性群 52.5% であり、Mcl-1 蛋白陽性群は有意に予後不良であった。各組織学的進行度別において同様に生存解析を行ったところ、Stage III においてのみ Mcl-1 蛋白陽性群は有意に予後不良であった ($P < 0.05$)。Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析の結果、Mcl-1 蛋白発現はリンパ節転移の有無、腫瘍径に次いで独立した予後規定因子となった。

次に、治癒切除された漿膜浸潤胃癌 125 例において解析を行った。5 年生存率は Mcl-1 蛋白陽性群が有意に予後不良であり、さらにリンパ節転移陽性群 84 例において Mcl-1 蛋白陽性群 59 例は陰性群 25 例に比較して有意に予後不良であった ($P < 0.05$)。Mcl-1 と P53 発現の組み合わせにより比較検討を行ったところ、5 年生存率は両蛋白陽性群 (63 例) 58.8%、両蛋白陰性群 (16 例) 93.3%、いずれかが陰性群 (46 例) は 68.6% であり、両蛋白陽性群は他の二群に比較し有意に予後不良であった。

考 察

Mcl-1 の抗アポトーシス作用から、低発現に比し高発現で患者の予後不良であることが推測され、本研究では Stage III の 80 例、リンパ節転移を伴った漿膜浸潤胃癌 84 例で予後不良であることが示された。多変量解析においても独立した予後規定因子であった。同様の報告が卵巣癌、悪性グリオーマ等で示されているが、胃癌においてはまだ報告されていない。今回の検討では分化型より低分化型胃癌で有意に発現頻度が高かった。深達度とも関連し、早期胃癌よりも進行胃癌で高発現していた。これらにより Mcl-1 の発現は胃癌における腫瘍発育関連因子である可能性が示唆された。

本研究では腹膜播種の重要因子と考えられる漿膜浸潤胃癌に注目した。前述のごとくリンパ節転移陽性患者において Mcl-1 高発現患者は有意に予後不良であった。Mcl-1 発現とリンパ管、静脈侵襲、リンパ節転移とが相関を認めなかったことから、腹膜再発に何らかの重要な役割を担っている可能性がある。さらに p53 蛋白発現との関連も検討したところ、発現に有意な相関はなく、両者は独立した予後因子であること。しかし、両者の発現を組み合わせることでより正確な予後を予測しうることが示された。

結 語

胃癌において Mcl-1 蛋白の発現は組織型や腫瘍進行度と相関し、予後因子となりうることが示された。さらに漿膜浸潤胃癌の予後を推測する際、P53 蛋白発現との組み合わせることが有用であった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究ではヒト胃癌における Myeloid cell leukemia 1 (Mcl-1) 蛋白発現を免疫組織化学的に解析し、各種臨床病学的因子および予後との関連を解析している。Mcl-1 は分化型より低分化型胃癌で、早期胃癌よりも進行胃癌で有意に高発現しており、さらに、Stage III の 80 例、リンパ節転移を伴った漿膜浸潤胃癌 84 例の解析から、Mcl-1 陽性症例では有意に予後不良であることを明らかにした。多変量解析においても独立した予後規定因子であった。さらに、Mcl-1 と P53 発現に関連はないが、両者の発現を組み合わせることで解析することにより、予後の推定がより正確となることを示した。

かかる知見はヒト胃癌における Mcl-1 発現の臨床病理学的意義について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られる。