平成19年 1月

金治新悟　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

Expression of Polo-Like Kinase 1 (PLK1) protein predicts the survival of patients with gastric carcinoma

(ポロ様キナーゼ1(PLK1)蛋白の発現は胃癌患者の予後を予測する)

(著者：金治新悟、齊藤博昭、辻谷俊一、松本幸子、建部　茂、近藤　亮、尾崎充彦、井藤久雄、池口正英)

平成18年4月　　Oncology　70巻　126頁～133頁

学　位　論　文　要　旨

Expression of Polo-Like Kinase 1 (PLK1) protein predicts the survival of patients with gastric carcinoma
（ポロ様キナーゼ1(PLK1)蛋白の発現は胃癌患者の予後を予測する）

中心体キナーゼのひとつであるPolo-Like Kinase 1 (PLK1)は中心体の分離、スピンドル形成などに重要な役割を持つと考えられおり、癌細胞などの細胞分裂が多くみられる細胞や組織で高発現していることが知られている。いくつかの癌においてPLK1の発現と臨床病理学的因子との関連が報告されている。本研究では、胃癌におけるPLK1蛋白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、p53蛋白の発現とPCNA-LI(proliferating cell nuclear antigen-labeling index)との関連の解析も行った。

方　法

胃癌細胞株6株（MKN1、28、74、45、TMK1、KATO-III）におけるPLK1蛋白の発現をWestern blot法で検討した。また、胃癌26例の胃癌組織でのPLK mRNAの発現をRT-PCR法で検討した。続いて、治癒切除手術が施行された胃癌160例を対象とし、その手術標本のパラフィン包理切片を用いて抗PLK1抗体による免疫染色を行い、腫瘍のPLK1蛋白発現の評価を行った。正常上皮細胞にも弱い染色を認めたため、腫瘍細胞の染色が同切片上の正常細胞より強い染色を認めたものをPLK1陽性とした。漿膜浸潤胃癌98例を対象とし、同様にp53蛋白発現を免疫染色で検討した。p53蛋白発現は、20%以上を陽性、20%未満を陰性とした。また、同対象例で、PCNA抗体を用いた免疫染色を行い、PCNA-labeling index (LI)を算出した。PCNA-LIは平均値が55.2 ± 14.6%であったため、55.2%以上をPCNA-LI高値群、55.2未満をPCNA-LI低値群とした。

結　果

PLK1蛋白は胃癌細胞株6株中、TMK1を除く5株で種々の程度に発現を認めた。またPLK mRNAは胃癌26例中25例で発現を認めた。

免疫染色ではPLK1蛋白発現陽性は160例中84例（52.5%）であった。腫瘍径、組織型、リンパ節転移、進行度などの臨床病理学的因子とはいずれも相関はみられなかった。

漿膜浸潤胃癌98例においてP53蛋白発現陽性は43例に認め、平均PCNA-LIは55.2 ± 14.6%

であった。PLK1蛋白発現とP53蛋白発現との間には相関は認めなかった。一方、PCNA-LIはPLK1蛋白発現陽性群で58.8±11.7%、陰性群で51.9±16.2%とPLK1蛋白発現陽性群でPCNA-LIは有意に高かった。

胃癌160例のKaplan-Meier法による生存解析では、5年生存率はPLK1蛋白陰性群75.0%、陽性群54.8%とPLK1蛋白陽性群で有意に予後不良であった。Cox比例ハザードモデルを用いた多変量解析の結果、腫瘍径やリンパ節転移とともにPLK1蛋白発現、p53蛋白発現、PCNA-LIは独立した予後規定因子であった。さらに、漿膜浸潤胃癌においてPLK1蛋白発現とp53蛋白発現、PCNA-LIとをそれぞれ組み合わせて予後との関連を検討したところ、PLK1、p53蛋白陽性群とPLK1蛋白陽性でPCNA-LI高値群は他の群の5年生存率より有意に予後不良であった。

考　察

胃癌でのPLK1蛋白発現はPCNA-LIと正の相関を認めた。PCNA-LIは細胞増殖の有用なマーカーであり、PLK1発現は胃癌進行の重要な指標となりうると考えられた。

PLK1蛋白発現陽性例では陰性症例に比較して有意に予後不良であり、さらにこの発現は独立した予後規定因子であった。同様の報告は肺小細胞癌、頭頸部扁平上皮癌、食道癌、卵巣癌などで報告されている。今回の報告は胃癌におけるPLK1発現と予後との関係を示した最初の報告である。またPLK1蛋白発現例はp53蛋白発現、PCNA-LIを組み合わせることにより、さらに正確な予後を予想でき、治療の指標となりうると考えられた。

結　論

PLK1発現は胃癌患者の予後予測に有用である可能性が示唆された。さらに漿膜浸潤胃癌において予後を予測する上でPLK1蛋白発現とp53蛋白発現、PCNA-LIとの組み合わせが有用と考えられた。