

平成19年2月

# 村上大樹 学位論文審査要旨

主査 井藤久雄  
副主査 村脇義和  
同 池口正英

## 主論文

Expression of phosphorylated Akt (pAkt) in gastric carcinoma predicts prognosis and efficacy of chemotherapy

(胃癌におけるリン酸化Akt発現は予後と化学療法の効果を予測する)

(著者：村上大樹、辻谷俊一、尾崎知博、斎藤博昭、堅野国幸、建部 茂、池口正英)

平成19年 Gastric Cancer 掲載予定

# 学 位 論 文 要 旨

## Expression of phosphorylated Akt (pAkt) in gastric carcinoma predicts prognosis and efficacy of chemotherapy

### (胃癌におけるリン酸化Akt発現は予後と化学療法の効果を予測する)

生存シグナル伝達系であるAkt経路は、増殖因子や接着因子などの刺激によって活性化され、アポトーシスを回避し、細胞の増殖、生存促進に重要な役割を果たしている。いくつかの癌においてリン酸化Akt(以下pAkt)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pAktの発現を免疫組織化学的に検出し、臨床病理学的意義について検討、さらにはp53の発現との関連と、化学療法の効果との解析も行った。

### 方 法

術前化学療法未実施で治癒切除手術が施行された胃癌140例を対象とし、その手術標本のパラフィン包埋切片を用いて抗pAkt抗体による免疫組織化学染色を行い、腫瘍のpAkt蛋白発現の評価を行った。腫瘍細胞中の染色陽性細胞の割合で0%を陰性、50%未満を弱陽性、50%以上を強陽性と判定した。

P53蛋白は漿膜浸潤胃癌88例を対象とし同様に免疫組織化学染色を行い、20%以上を陽性、20%未満を陰性とした。

### 結 果

免疫組織化学染色ではpAkt蛋白発現は140例中陰性59例(42%)、弱陽性46例(33%)、強陽性35例(25%)であった。pAkt蛋白発現弱陽性群と強陽性群をまとめて陽性群として、pAkt蛋白発現と年齢、性差、腫瘍径、深達度、リンパ節転移、進行度などの臨床病理学的因子の相関を検討したが、いずれも相関は認めなかった。さらに深達度によって、5年生存率とpAkt蛋白発現の相関を検討した。早期癌症例(48例)では相関が認められなかったが、進行癌症例(92例)において、陰性群(39例)と陽性群(53例)の間にはのみ5年生存率(68% vs. 35%)に有意な相関が認められた。

Cox比例ハザードモデルを用いた多変量解析の結果、深達度やリンパ節転移とともにpAkt蛋白発現が独立した予後規定因子であった。

化学療法に関して、生存率との相関におけるpAkt蛋白発現の意義を検討した。化学療法

と生存率の間には有意な相関は認めなかったが、pAkt蛋白陽性群においてのみ、化学療法による生存率の向上が有意に認められた。

漿膜浸潤胃癌88例においてpAkt蛋白発現とP53蛋白発現の組み合わせと5年生存率の相関を検討した。蛋白発現が同時陽性（20例）、いずれか陽性（43例）、同時陰性（25例）の3群に分けたところ、5年生存率は有意に同時陽性が予後不良であった。

## 考 察

全症例では有意差はなかったが、進行胃癌でのpAkt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。この結果からpAkt蛋白発現は進行癌において重要な予後規定因子であると考えられる。同様の報告は前立腺癌、乳癌などで報告されている。また化学療法においてはpAkt発現と抗癌剤への耐性の関係が報告されている。しかし今回の報告でpAkt蛋白陽性発現群のみにおいて化学療法による生存率の向上が示されたことから、胃癌における化学療法自体の有用性をpAkt陽性群で示すことができた。また抗癌剤により癌抑制遺伝子p53の発現が誘導されることが報告されており、今回の報告でpAktとP53を組み合わせることにより予後への関与を示すことができたことから、化学療法の効果予測の指標となりうると考えられた。

## 結 論

pAkt発現は胃癌患者の予後予測と化学療法の効果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pAkt蛋白発現とP53蛋白発現との組み合わせが有用であった。