

氏名	おおがみ よし み 大上佳三
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第543号
学位授与年月日	平成18年 3月10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 phospho-Akt and PTEN proteins predicts the survival of patients with pancreatic cancer (p-Akt 蛋白、PTEN 蛋白の発現は膵癌患者の予後を予測する)
学位論文審査委員	(主査) 村脇義和 (副査) 井藤久雄 池口正英

学位論文の内容の要旨

Phosphatidylinositol-3 kinase(PI3K)-Akt 経路はアポトーシス抑制経路として知られ、この経路によりリン酸化された phospho-Akt(p-Akt)は、アポトーシスを抑制し細胞増殖を促す。一方、phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten (PTEN)は生体内に存在し、PI3K-Akt 経路を抑制してアポトーシスを誘導することが知られている。この両蛋白発現により腫瘍細胞の survival がコントロールされ、患者予後に影響を与えるものと推測される。本研究では膵癌における p-Akt 蛋白と PTEN 蛋白を免疫組織学的に検出し、これら蛋白発現が予後予測因子となり得るかどうかが検討を行った。

方法

治癒切除手術が施行された膵癌 51 例を対象とした。その手術標本のパラフィン包埋切片を用いて抗 p-Akt 抗体、抗 PTEN 抗体による免疫染色を行い、腫瘍の p-Akt 蛋白と PTEN 蛋白発現の評価を行った。腫瘍細胞の 50%以上が染色された症例を陽性、50%未満を陰性として判定し、それらの蛋白発現と臨床病理学的因子との関連、5 年生存率の関係について解析を行った。

結果

51 例中 p-Akt 蛋白発現は陽性 32 例(62.7%)、陰性 19 例(37.3%)、一方、PTEN 蛋白発現は陽性例 26 例 (51%)、陰性例 25 例(49%)であった。両蛋白発現の間には有意な相関関係は認めなかったが、密接な関連が示唆された(P=0.0549)。臨床病理学的諸因子との比較では、p-Akt 蛋白発現と腫瘍径、動脈浸潤及び進行度において、一方 PTEN 蛋白発現と動脈浸潤浸潤において有意

な相関を認めた。Kaplan-Meier 法による生存解析を行ったところ、5年生存率は p-Akt 蛋白発現陰性例 25.7%、陽性例 11.3%であり、p-Akt 蛋白陽性例は有意に予後不良であった。PTEN 蛋白発現においては、陽性例 29.9%、陰性例 0%であり、PTEN 蛋白陽性例は有意に予後良好であった。両蛋白発現と5年生存率の関係を検討したところ、p-Akt 蛋白陰性かつ PTEN 蛋白陽性例 39.1%、p-Akt 蛋白陽性かつ PTEN 蛋白陰性例 0%であり、p-Akt 蛋白陽性かつ PTEN 蛋白陰性例が有意に予後不良であった。

さらに Stage IV 症例 30 例で同様に生存解析を行った。5年生存率は、p-Akt 蛋白発現陰性例 30%、陽性例 0%であり、p-Akt 蛋白陽性例は有意に予後不良であった。PTEN 蛋白発現においては、陽性例 17.6%、陰性例 0%であり、PTEN 蛋白陽性例は有意に予後良好であった。

Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析の結果、p-Akt 蛋白発現は動脈浸潤の有無、リンパ節転移の有無に次いで独立した予後規定因子となった。

考 察

PI3K-Akt 経路でリン酸化された p-Akt は細胞の生存とアポトーシスのバランスを調節する点において重要な役割を担っている。p-Akt が発現するとアポトーシスが抑制される一方、Akt のリン酸化が抑制されるとアポトーシスが誘導される。今回の検討で、膵癌において p-Akt 蛋白発現を認める症例では有意に予後が不良であることが示された。また、PTEN 蛋白は Akt のリン酸化を抑制し、PI3K-Akt 経路を抑制的に調節する。今回の検討で、PTEN 蛋白発現を認める膵癌症例は有意に予後良好であることが示された。

さらに、p-Akt 蛋白発現と PTEN 蛋白発現を組み合わせることで検討を行ったところ、p-Akt 蛋白発現陰性かつ PTEN 蛋白発現陽性症例が、有意に予後良好であることが示された。このことから、この両蛋白発現を組み合わせることでより正確な予後予測が可能となることが証明された。

悪性度が高く、予後不良とされる膵癌において、p-Akt 蛋白発現の抑制と PTEN 蛋白発現の促進という点に注目し、さらなる研究を積み重ねることで、有効な治療法が見出される可能性があることが示唆された。

結 論

膵癌において免疫染色により p-Akt 蛋白発現と PTEN 蛋白発現を検討することで、予後予測が可能となることを示した。さらに、この p-Akt 発現と PTEN 発現が膵癌において効果的治療の研究面で新たなターゲットとなり得ることが示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

本研究は膵癌切除標本を用いて、免疫染色法を用いて p-Akt 蛋白及び PTEN 蛋白の発現について検討を行い、膵癌患者の予後について検討したものである。その結果、p-Akt 蛋白発現を認めるものは有意に予後不良であること、また、PTEN 蛋白発現を認めるものは有意に予後良好で

あることが判明した。さらに、p-Akt 陽性かつ PTEN 陰性である症例は、p-Akt 陰性かつ PTEN 陽性である症例よりも有意に予後不良であることが判明した。本論文の内容は、予後不良とされる膀胱癌の分野で、免疫染色により p-Akt 蛋白発現および PTEN 蛋白発現を検討することで、予後予測が可能となることを示した。さらにこの p-Akt 発現と PTEN 発現が膀胱癌において効果的治療の新たなターゲットになり得る可能性を示唆するものであり、明らかに学術水準を高めたものと認める。