

氏名	やまもと おさむ 山本 修
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第555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 in human breast cancer in relation to tumor progression and patient survival (乳癌における Phospho-Akt と PTEN 発現と予後について)
学位論文審査委員	(主査) 井藤久雄 (副査) 村脇義和 池口正英

学位論文の内容の要旨

Akt は serine-threonine kinase で、phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-kinase) の下流にあり PI3-kinase によってリン酸化される。リン酸化 Akt (pAkt) は Bad や Caspase9 などをリン酸化して不活性化することによりアポトーシスを抑制する。Phosphatase and tensin homolog detected on chromosome ten (PTEN) は PI3-kinase 活性を抑制する癌抑制タンパクであり Akt のリン酸化を阻害する。多くの癌腫で pAkt 高発現、PTEN 発現低下が示されているが、乳癌での報告は少ない。

そこで、本研究では乳癌におけるリン酸化 Akt (pAkt) と PTEN タンパク発現を免疫組織化学的に検討し、生命予後と比較した。

症例と方法

1987年から2002年までに手術を施行した乳癌患者221症例を対象とした。外科的切除標本のホルマリン固定、パラフィン包埋切片を用いて抗 pAkt と PTEN タンパク抗体で免疫組織化学を行った。腫瘍細胞の5%以上に免疫活性を認めた病変を陽性症例とした。

免疫組織化学的検索結果を各種臨床病理学的パラメーターと比較し、さらに予後について統計学的検討を行った。

結果

pAkt 免疫活性は腫瘍細胞の核と細胞質に、PTEN 免疫活性は細胞質に見いだされた。乳癌患者221症例において pAkt タンパクの発現は91例 (41.1%) に、PTEN タンパクの発現は119例 (53.8%) に認められたが、両者の発現に有意な逆相関はなかった。pAkt タンパク発現と PTEN タンパク発現欠損は腫

瘍病期、腫瘍の大きさ (2cm 以上)、リンパ節転移とに有意差があった ($P<0.05$)。

pAkt タンパク発現症例は無再発生存期間と生存期間が有意に短縮していた ($P<0.01$)。他方、PTEN タンパク発現症例は無再発生存期間と生存期間において有意差を持って延長していた ($P<0.01$)。さらに pAkt タンパク陽性 / PTEN タンパク陰性群は pAkt タンパク陰性 / PTEN タンパク陽性群に比べると無再発生存期間と生存期間において有意差を持って低下していた。また、多変量解析を行ったところ、pAkt タンパク発現と腫瘍サイズ (2cm 以上) は独立した予後因子であった。

考 察

PI3-kinase/Akt 経路はアポトーシスを抑制し、生のシグナルを伝達している。他方、PTEN は PI3-kinase/Akt 経路において PI3-kinase の逆反応を触媒することでアポトーシスを促進することが示されている。本研究では乳癌において pAkt タンパク発現および PTEN タンパク発現欠損が予後不良因子であることが示された。近年、この経路では PI3-kinase が重要視されている。現在使用されている阻害剤である LY294002 には強い副作用があり、各種悪性腫瘍の分子標的治療として新たな阻害剤の開発が期待されている。

腫瘍細胞におけるエストロゲンおよびプロゲステロン・レセプター陰性乳癌症例では予後不良であることが示されている。両レセプター発現と pAkt/PTEN 発現の関連については、今後の残された課題である。

結 論

乳癌において pAkt 発現が独立した予後因子であることが示された。また、PI3-kinase/Akt 経路の制御が、乳癌の新たな分子標的治療法の開発につながる可能性が示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

本研究ではヒト乳癌 221 例におけるリン酸化 Akt (pAKT) と PTEN タンパク発現を免疫組織化学的に検討し、患者の生命予後と比較している。その結果、pAkt 発現と PTEN 発現抑制が患者の生存率低下と有意に相関しており、しかも、pAkt 発現は独立した予後因子であることを示した。本論文の内容は乳癌における予後因子について解明したことのみならず新たな分子標的治療の可能性を提示しており、外科学の分野において明らかに学術水準を高めたものと認める。