

学位番号甲第 496 号

学位申請者 : 小 野 真 史

主 論 文 : Expression of cytokeratin 34 β E12 is a good indicator of tumor progression in esophageal squamous cell carcinoma

(食道扁平上皮癌における高分子サイトケラチン (CK34 β E12) 発現と腫瘍進行との関連)

著 者 : Masashi Ono, Hiroshi Kijima, Hiroko Seino, Kenichi Hakamada
Yoshinori Igarashi

公 表 誌 : Biomedical Research 33 (3) : 183-189, 2012

論文内容の要旨 :

食道扁平上皮癌 (ESCC) は地理的、民族的に全世界で認められ、高確率 (>50/100, 000 人口) のグループはイラン、中国 (河南省、江蘇省、陝西省) や、カザフスタンなどが挙げられる。ESCC は予後不良で、5年生存率は約 10%とされている。日本では食道癌の 9 割以上を ESCC が占めており、外科的切除や治療が進んでいるにも関わらず、予後不良な癌の一つとして認識されている。予後不良である理由は、多くの患者は病気が進行してから発見され、腫瘍のリンパ節転移が早期に認められるということが挙げられる。また、早期から壁浸潤を認め、壁深達度やリンパ節転移は ESCC において独立した予後因子であるとの報告がある。

サイトケラチンはヒト上皮細胞を構成する蛋白の中でも重要な蛋白の一つである。大きく酸性型 (type 1) と中性型 (type 2) に分けられ、さらに分子量の違いにより大きく低分子タンパクと、高分子タンパクのグループに分けられる。高分子サイトケラチン (CK34 β E12) はサイトケラチン 1、5、10、14 で構成されていることが知られており、その抗体は基底細胞と扁平上皮癌において様々な組織で発現を認めることが知られている。CK34 β E12 は管腔の粘液産生細胞よりは基底細胞の細胞質で発現を認め、CK34 β E12 は今までに前立腺や乳癌、肺の基底細胞癌などに対して研究されてきている。しかし、ESCC の浸潤部での CK34 β E12 の発現に関しては今までに報告は認めないため、ESCC と CK34 β E12 の関連に関して病理学的に検証を行った。

今回、170 症例（男性：153 症例、女性：17 症例、平均年齢 64.5 歳）の外科的に切除された ESCC を用いて、病理組織学的に CK34 β E12 の発現との関連について明らかにした。全ての症例は事前に食道癌と診断されており、表在癌 53 症例（粘膜固有層から粘膜下層まで）、進行癌 117 症例（固有筋層を超えるもの）であった。以上には根治的な外科切除術が行われ、原発腫瘍の部位に準じたリンパ節郭清術が行われた。統計学的考察により、ESCC におけるリンパ節転移は癌浸潤、リンパ管侵襲、INF、pM と相関を認めることが確認された（ $p=0.003$ 、 $p=0.001$ 、 $p<0.001$ 、 $p<0.001$ ）。さらに CK34 β E12 陽性症例はリンパ節転移と有意な差をもって相関することが確認された（ $p=0.034$ ）。ESCC ではリンパ節転移は生存に関して最も重要な因子であることが報告されており、我々の研究でも ESCC におけるリンパ節転移は様々な臨床病理学的な因子および CK34 β E12 の発現と相関を認めることが解明された。CK34 β E12 は ESCC の 85.3% (145/170) に発現を認め、腫瘍細胞の細胞膜と細胞質に発現を認めた。また、97.9% (142/145) の CK34 β E12 陽性症例が腫瘍の発育先進部と多くの腫瘍細胞で陽性を認めた。ESCC における CK34 β E12 発現はリンパ節転移、癌の浸潤、分化度と有意な差をもって関連を認めた（66.2% (96/145)、 $P=0.034$ 、57.9% (84/145)、 $P=0.042$ 、82.1% (119/145)、 $P=0.013$ ）。分化度における結果としては、CK34 β E12 が陽性の場合、高分化から中分化型の扁平上皮癌と相関し、CK34 β E12 陰性の場合には低分化型の扁平上皮癌と相関を認めるという結果であった。この結果よりヒトの ESCC の浸潤部における CK34 β E12 の発現が、リンパ節転移、癌の浸潤、分化度の指標となり、ESCC の新しい組織学的な指標となりえることを解明した。

1. 論文審査の要旨および担当者

学位番号甲第 496 号	氏 名	小 野 真 史
論文審査担当者	主 査	澁 谷 和 俊
	副 査	前 谷 容
	副 査	島 田 英 昭
	副 査	岡 住 慎 一
	副 査	金 子 弘 真
<p>論文審査の結果の要旨 :</p> <p>12月24日(火)19:00-20:10第2セミナー室(医学部3号館2階)において、書面での事前審査者1名を含む5名の審査者により学位審査を行った。</p> <p>研究の概要:<目的>CK34βE12管腔の粘液産生細胞よりは基底細胞の細胞質での発現が知られているCK34βE12の食道扁平上皮癌(ESCC)の浸潤部における発現様式を解析し、進達度や予後予測因子としての有用性について検討する。<材料および方法>170症例(男性:153例、女性:17例、平均年齢64.5歳:表在癌53例、進行癌117例)のESCC外科的切除例を用いて、癌細胞の浸潤部におけるCK34βE12n発現について検討した。全ての症例に対して原発腫瘍の部位に準じたリンパ節郭清術を含む根治的な外科切除術が施行されていた。<結果>統計学的考察により、ESCCにおけるリンパ節転移は癌浸潤、リンパ管侵襲、INF、pMと相関を認めることが確認された(p=0.003、p=0.001、p<0.001、p<0.001)。さらにCK34βE12陽性症例はリンパ節転移と有意な差をもって相関することが確認された(p=0.034)。ESCCではリンパ節転移は生存に関して最も重要な因子であることが報告されており、我々の研究でもESCCにおけるリンパ節転移は様々な臨床病理学的な因子およびCK34βE12の発現と相関を認めることが解明された。CK34βE12はESCCの85.3%(145/170)に発現を認めた。また、97.9%(142/145)のCK34βE12陽性症例が腫瘍の発育先進部と多くの腫瘍細胞で陽性を認めた。ESCCにおけるCK34βE12発現は、リンパ節転移、癌の浸潤、分化度と有意な差をもって関連を認めた(66.2%(96/145)、P=0.034、57.9%(84/145)、P=0.042、82.1%(119/145)、P=0.013)。さらにCK34βE12が陽性の場合、高分化から中分化型の扁平上皮癌と相関し、CK34βE12陰性の場合には低分化型の扁平上皮癌と相関を認めるという結果を得た。<結論>ESCCの浸潤部における癌細胞のCK34βE12の発現が、リンパ節転移、癌の浸潤、分化度の指標となることを明らかにした。</p> <p>学位公開審査会の質疑応答:</p> <p>主たる質疑内容は、(CK34βE12)発現に関する多変量解析の施行、検索対象例における術前治療の有無、免疫染色の具体的な評価方法、CK34βE12以外の組織学的マーカーに関する検討等、多岐に及んだ。申請者は、全ての質疑について適切に応答し、当該研究の限界や今後の課題について言及した。</p> <p>審議:</p> <p>食道扁平上皮癌における高分子サイトケラチン(CK34βE12)発現と腫瘍進行との関連について体系的な解析を行った価値ある研究であり、審査者全員が学位授与に値すると認定した。</p>		

