

学位論文の内容の要旨

専 攻	分子情報制御医学	部 門	分子腫瘍学
学籍番号	07D738	氏 名	橋本 希
論文題目	Immunohistochemically detected expression of p27(Kip1) and Skp2 predicts survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinomas		
(論文要旨)			
<p>【はじめに】</p> <p>肝内胆管癌は原発性肝癌の 5~10%と比較的稀である。多くは進行癌で発見され、外科的切除を行っても予後の悪い疾患であり、その予後因子についての報告が散見されているが、決定的な予後因子の確定は困難とされている。</p> <p>現在様々な悪性腫瘍で細胞周期シグナルが予後規定因子として報告されている。細胞周期シグナルのうち、p27^{Kip1} は cyclin dependent kinase(CDK)インヒビターの Cip/Kip グループに属し、サイクリン E/CDK2 やサイクリン A/CDK2 に負に働いて、細胞周期の中でも G1/S 期での細胞周期を停止させる作用を持つ。近年の研究において、様々な悪性腫瘍でこの p27^{Kip1} の発現が減少しているものは予後が悪く、増殖能が高いことが分かってきた。しかしながら肝内胆管癌ではこの p27^{Kip1} の発現と予後との相関性は一定の見解が得られていない。さらに、p27^{Kip1} を制御する細胞周期シグナルが発見されており、その 1 つに F-box タンパク質の一つで p27^{Kip1} などの CDK インヒビターの分解に関与している S-phase kinase interacting protein-2 (Skp2)、もう 1 つに p27^{Kip1} の細胞核から細胞質への輸送に関与し、p27^{Kip1} の分解を促進する Jun activation domain binding protein-1(Jab1) がある。数種の悪性腫瘍において、Skp2 と Jab1 が p27^{Kip1} と関連してその発現が過剰になっているとの報告があるが、肝内胆管癌における Skp2 および Jab1 の報告はみられていない。</p> <p>今回我々は、肝内胆管癌において細胞周期シグナルである p27^{Kip1}, Skp2 および Jab1 の発現と臨床病理学的因子との関係、そして予後を含めた検討と予後規定因子の検索を行った。</p> <p>【方法】</p> <p>1998~2006 年までに 6 施設 (香川大学医学部附属病院、高知大学医学部附属病院、神戸大学医学部附属病院、香川県立中央病院、坂出市立病院、社会保険栗林病院) で外科的切除された肝内胆管癌の 74 症例について検討を行った。肝内胆管癌は、肝門部胆管癌を除き、肉眼的分類は日本肝癌研究会で分類されている腫瘍形成型、胆管浸潤型、胆管内発育型の 3 つのうち最も一般的な腫瘍形成型に限定して検討を行った。年齢の中央値は 64.1 歳(45~83 歳)、男女比は 1.1:1 であった。行われた手術は肝切除のみ、もしくは肝切除に加え肝外胆管切除、リンパ節郭清であり、術前に化学療法が行われていない症例を対象とした。各症例の標本で病理組織切片を作製し、WHO 分類および日本肝癌研究会の分類に従って組織分類を行った。20 例(27%)が高分化型、38 例(51%)が中分化型、16 例(22%)が低分化型と分類され、これらの症例全てに、p27^{Kip1}, Skp2, および Jab1 での免疫組織学的検索を行った。少なくとも 2000 個の細胞が含まれる 5 視野において、浸潤しているリンパ球を陽性コントロールとし、染色陽性の細胞核のパーセンテージを算出して labeling index (LI)を測定した。以前の報告を参考にカットオフ値を設定し(p27^{Kip1}; 50%, Skp2; 15%, Jab1; 30%)、それぞれの発現を高発現群および低発現群の 2 群に分けた。以上の免疫組織学的検討に、年齢、性別、腫瘍径、門脈浸潤の有無、肝内転移の有無、リンパ節転移の有無、組織学的分化度の臨床病理学的因子を加え統計学的検討を行った。</p>			

【結果】

p27^{Kip1}, Skp2 および Jab1 の発現と前述の臨床病理学的因子との関係の検討では、p27^{Kip1} の低発現群とリンパ節転移の有無の間に有意差(P<0.05)が認められたが、その他の細胞周期シグナルと臨床病理学的因子の間に有意な相関は認められなかった。

P27^{Kip1}, Skp2 および Jab1 の発現と生存率との関係の検討では、検討の段階で 43 例が生存、31 例が死亡であった。全体の生存率は 1 年; 67.6%、3 年; 40.5%、5 年; 24.3%であった。臨床病理学的因子および p27^{Kip1}, Skp2 および Jab1 の発現での生存率の検討では、肝内転移およびリンパ節転移のある症例において、有意に生存率が低下した。

さらに、p27^{Kip1}, Skp2 および Jab1 の発現と予後の検討では、p27^{Kip1} の低発現群および Skp2 の高発現群で有意に予後が不良となった。

また、Cox 比例ハザードモデルを使用し予後因子の多変量解析を行った結果、リンパ節転移があるもの、肝内転移があるもの、p27^{Kip1} 低発現群、Skp2 高発現群において有意に予後が不良であった。

【結論】

肝内胆管癌は一般的に予後が悪く、これまでの報告でも様々な臨床病理学的因子が予後規定因子として報告されているが、最も強い予後規定因子はリンパ節転移であるとされていた。今回の研究でも、多変量解析においてリンパ節転移および肝内転移のあるものが予後不良であったが、これらの臨床病理学的因子に加え、p27^{Kip1} 低発現群および Skp2 高発現群でも予後が不良であった。肝内胆管癌において、p27^{Kip1} の発現と予後の関係を多数の症例で検討された研究はこれまでほとんどみられず、多くの症例での検討で確認できたことは意義が高い。さらに肝内胆管癌において、Skp2 の発現がその予後に関係するという結果は、これまでにない報告である。今回の研究で p27^{Kip1} および Skp2 での免疫組織学的検討は、肝内胆管癌において重要な生物学的マーカーであり、今後治療方針の決定に有用なマーカーとなる可能性がある。さらに、p27^{Kip1} および Skp2 は肝内胆管癌の分子治療標的としても有望であることが示唆された。

掲載誌名	Annals of Surgical Oncology 第 16 巻、第 2 号		
(公表予定) 掲載年月	2009 年 2 月	出版社(等)名	Springer
Peer Review	(有) 無		

(備考) 論文要旨は、日本語で 1, 500 字以内にまとめてください。