



Title	Significance of p53 expression as a prognostic factor in oesophageal squamous cell carcinoma
Author(s)	嶋谷, 薫
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39459
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	嶋 谷 薫 ^{かおる}
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 1 9 9 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 7 年 5 月 1 6 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	Significance of p53 expression as a prognostic factor in oesophageal squamous cell carcinoma (ヒト食道扁平上皮癌における p53 蛋白発現の予後因子としての重要性)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 門田 守人 (副査) 教 授 北村 幸彦 教 授 青笹 克之

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

癌抑制遺伝子 p53 の変異は種々の悪性腫瘍に認められ、癌発生に深く関与していると考えられる。しかもその変異は蛋白レベルでの p53 蛋白 (変異型) の過剰発現と深く相関していることが報告されており、種々の悪性腫瘍で免疫組織学的検索がなされている。従来の研究ではホルマリン固定により p53 蛋白の抗原性が不活化されるため凍結切片での検索が行われているが、組織病理上ホルマリン固定切片での検討がより有利である。本研究では食道癌ホルマリン固定切片上で従来の ABC 法にマイクロウェーブによる過熱処理を施すことを試み、同切片上での p53 の発現異常を免疫組織学的にとらえることに成功し、それに基づいて食道癌手術症例 105 例においてその発現と臨床病理学的因子並びに術後生存率との関係を検討した。

【対象・方法】

1987 年 1 月から 1991 年 12 月までに当科で手術切除した術前未治療の食道扁平上皮癌 105 例、及びそのうちリンパ節転移症例 72 例の転移リンパ節を対象とした。免疫組織染色 (p53 蛋白染色) はホルマリン固定パラフィン包埋標本より 4 μ m の連続切片を作製、脱パラ・内因性ペルオキシダーゼブロックの後、抗原性復活のためマイクロウェーブによる加熱処理を施し、抗 p53 モノクローナル抗体 (pAb1801 Novocastra 社, 1 : 50 希釈) を 1 次抗体とし、ABC 法に準じ diaminobenzidine tetrahydrochloride で発色を行ない、光顕にてその発現性を評価した。同時にこの手法の有効性を確認するため、30 症例に対しては凍結切片での比較染色をも行った。p53 の発現は癌巣において癌細胞の核が染色されたものを染色割合に関わらず陽性発現と判定し、各臨床病理学的因子 (TNM factor, Stage, Tumour grade) との関連を検討した。また累積生存率の算出は Kaplan - Meier 法にて行ない、generalized Wilcoxon test でその差を分析した。

【結果】

マイクロウェーブによる加熱処理を施すことで、食道癌ホルマリン固定パラフィン包埋切片において p53 蛋白の発現を評価し得た。同一症例のホルマリン固定切片と凍結切片との比較染色 (30 例) では 93 % の一致を認め、本手法の有

効性を確認し得た。

p53 蛋白は正常食道上皮での発現はなく、病巣において 105 例中 56 例 (53 %) で陽性細胞が確認されたが、染色パターンは全ての癌細胞が陽性発現を示した homogeneous type (69.6 %), 陽性と陰性のコンポーネントが混在する heterogeneous type (10.7 %), 局所的に陽性細胞が見られる focal type (19.6 %) の三つのパターンを認めた。また、同一症例の主病変と転移リンパ節とでの p53 蛋白の発現性はほとんどに (85 %) 一致を見たが、一部に (15 %) 不一致を見た。

p53 蛋白発現と各臨床病理学的因子との比較検討では有意な相関は認めなかった。しかし累積生存率で比較すると p53 蛋白陽性例は p53 蛋白陰性例に比し、有意に予後不良であった ($p < 0.05$)。またリンパ節転移症例 72 例についての累積生存率の検討においては陽性例は陰性例に比し、更に有意に予後不良であった ($p < 0.01$)。

【総括】

マイクロウェーブによる加熱処理を施すことで食道癌ホルマリン固定パラフィン包埋切片上での p53 蛋白の免疫組織染色に成功した。

食道癌では p53 蛋白発現は半数以上に認められたが、病巣での発現のパターン及び主病変と転移リンパ節とでの発現状況の相違より食道癌の heterogeneity が p53 の観点より示唆できた。

食道癌において p53 蛋白の発現は Stage 間に差を認めず、p53 が癌発生の早期の段階で関与していることが示唆された。しかも、浸潤・転移等の病理学的因子とは連関を認めないにも関わらず、累積生存率では p53 蛋白陽性例が陰性例に比し有意に予後不良であることから、p53 の発現は食道癌の malignant potential を評価する指標として有用であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究は、食道癌ホルマリン固定切片において癌抑制遺伝子 p53 蛋白の発現性をモノクローナル抗体を用いた免疫組織染色にて評価し、その発現と臨床病理学的因子並びに術後生存率との関連性を検討したものである。

p53 蛋白の発現性と各臨床病理学的因子 (TNM factor, stage, tumour grade) との間には有意な相関性は認められないにも関わらず、累積生存率では p53 蛋白陽性例は陰性例に比し、有意に予後不良であることが判明した。

この研究によって、p53 の発現は食道癌において従来の臨床病理学的因子とは独立した予後因子となり得る可能性が示され、本研究は学位に値する業績と考える。