



Title	Prognostic factors in soft tissue sarcomas : An immunohistochemical study
Author(s)	中西, 啓文
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/40780">https://hdl.handle.net/11094/40780</a>
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">大阪大学の博士論文について</a>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	中西啓文
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第13703号
学位授与年月日	平成10年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科病理系専攻
学位論文名	Prognostic factors in soft tissue sarcomas -An immunohistochemical study- (軟部肉腫における予後因子－免疫組織学的検討－)
論文審査委員	(主査) 教授 青笛克之
	(副査) 教授 北村幸彦 教授 越智隆弘

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

軟部肉腫の治療体系を確立する上で予後因子を検討することは重要である。これまで予後因子は主に臨床的(大きさ、深さなど)および組織学的(分裂像、細胞密度など)な側面から検討してきた。我々も分裂像の指標であるAgNOR数、細胞密度、および壊死の程度の3つの組織学的因子が軟部肉腫の独立した予後因子になることをみいだした。近年の分子生物学の進歩により軟部肉腫においても新たなマーカー(癌遺伝子および癌抑制遺伝子の産物など)と予後および臨床病理学的因子との関係が検討され始めている。

本研究はアポトーシスに関与する癌原遺伝子bcl-2の産物(Bcl-2)、癌抑制遺伝子p53の産物(P53)、および多耐性に関与する遺伝子MDR1の産物であるP-glycoprotein(以下、P-gp)について軟部肉腫におけるそれら遺伝子産物の発現を免疫組織学的に調べ、臨床病理学的な因子(大きさ、分裂像、細胞密度、など)との関係を明らかにし、その発現の検出が軟部肉腫の予後因子となりうるか否かを検討した。

#### 【方法ならびに成績】

70例の軟部肉腫症例を対象とした。全例、術前化学療法および放射線治療を受けていない生検例である。年齢の中央値は48才、男女比は1.2、経過観察期間の中央値は4.2年である。また組織学的診断では悪性線維性組織球腫が29例で全体の41%を占めていた。パラフィン包埋材料を使用してAvidin-Biotin complex(ABC)法およびAlkaline phosphatase-anit-alkaline phosphatase(APAAP)法を用いて免疫組織学的検討を行った。抗体は各々単クローナル抗体を用いた(Bcl-2:clone124, Dakopatts;P53:DO-7, Dakopatts;P-gp:JSB-1, Sambio;C-219, Centocor)。判定については各々腫瘍細胞の10%以上に発現がみられるものを陽性とした。統計学的解析2群間の差について $\chi^2$ 検定、生存曲線はKaplan Meier法によって算出し、予後因子になるか否かをlog-rank testにて検定した。また単変量解析にて有意であった予後因子についてCox's Proportional Hazards Modelを応用した多変量解析を用いて独立した予後因子になるか検討した。なおすべてP値は0.05以下を有意とした。

1) Bcl-2:43%の症例で陽性となった。低悪性度のものほど発現率が高い傾向がみられた。5年生存率は陽性群が87%、陰性群が52%で、陽性群は陰性群に比し有意に予後良好であった。さらに多変量解析により独立した予後因子となつた。

2) P53:陽性率は44%であった。5年生存率は陽性群が68%, 陰性群が65%で、陽性群と陰性群で予後に差はなかった。また他の臨床病理学的因子との相関は認めなかった。

3) P-gp:62%の症例で陽性となった。5年生存率は陽性群が51%, 陰性群が84%で、陽性のものは陰性のものに比し有意に予後不良であった。高悪性群では低および中間度悪性群のものに比し有意に発現率が高かった。広範切除とアドリアマイシンを中心とする補助的化学療法を受けた症例について予後を検討してみると、中間群の陽性3例中1例が腫瘍死し、陰性5例中1例が腫瘍死していた。一方高悪性群では陽性例8例中5例が腫瘍死し、陰性例1例は生存していた。

#### 【総括】

軟部肉腫において、Bcl-2は悪性度が低いものほど発現率が高く予後因子になりうることが明らかとなった。一方、P53は悪性度や予後との相関がみられなかった。またP-glycoproteinは特に高悪性度群に発現率が高く化学療法選択の指標となり、予後因子となる可能性が示唆された。

#### 論文審査の結果の要旨

軟部肉腫は全悪性腫瘍の約1%を占める比較的稀な腫瘍であるが、その治療体系を確立する上で予後因子を明らかにすることが重要となる。従来、予後因子として臨床のあるいは組織学的な特徴に関する研究が行われてきた。我々も分裂像の指標であるAgNOR数、細胞密度、および壊死の程度が各々独立した軟部肉腫の予後因子になることをみいだした。近年の分子生物学の進歩により癌遺伝子や癌抑制遺伝子などの遺伝子産物が新たなマーカーとして注目されている。本研究でアポトーシスに関するbcl-2、癌抑制遺伝子p53、および多剤耐性に関するMDR1の各々の遺伝子産物（順にBcl-2、P53、P-glycoprotein）の発現を免疫組織学的に調べ軟部肉腫の予後因子として有用かどうかを臨床病理学的に検討した。方法は化学療法および放射線治療を受けていない70例の生検時のパラフィン材料について各々の遺伝子産物に対する单クローニング抗体を用い、免疫組織染色法を行い、遺伝子産物の発現と臨床病理学的因子との関係、および発現の有無による生存率の差を統計学的に解析した。また単変量解析にて有意であった因子については多変量解析を行い、独立した予後因子になりえるかを検討した。その結果、bcl-2遺伝子産物の発現は増殖能と負の相関をし、低悪性度のものでその発現率が高くなる傾向があり、多変量解析でも独立した予後因子となることが明らかとなった。またMDR1の産物、P-glycoproteinは特に高悪性群において発現率が高く、軟部肉腫の悪性度を表わす指標となると同時に生検時にその発現を調べることで化学療法の適応を選択できる可能性が示唆された。本研究は軟部肉腫においてBcl-2遺伝子産物の発現が予後因子になることを初めて示し、またP-glycoproteinの発現は化学療法の選択に際して重要なことを明らかにした。したがって本研究は学位に値するものであると認める。