

Title	Association of p53 Expression with Second Primary Tumor Development in Hypopharyngeal Carcinoma
Author(s)	服部, 賢二
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42853
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏 名	はっ 服 部 賢 二
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 5 6 9 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 1 2 年 8 月 7 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	Association of p53 Expression with Second Primary Tumor Development in Hypopharyngeal Carcinoma (下咽頭癌症例の重複癌発症における p53発現の関与)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 久 保 武 (副査) 教 授 野 口 眞 太 郎 教 授 青 笹 克 之

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

癌抑制遺伝子である p53は第17番染色体短腕 (17p13.1) にあり細胞周期のチェックポイントをコントロールすることで細胞増殖を調節する核転写因子をコードしている。DNA の損傷時に p53蛋白が蓄積され G1 停止がおこり、DNA 修復までの時間が得られる。DNA 修復に失敗した時は p53はアポトーシスによる細胞死を引き起こす。したがって、p53の分子構造変化はこの能力が廃棄され突然変異や染色体再構築を許し悪性変化へと導かれる。頭頸部扁平上皮癌の中でも下咽頭癌は再発率や重複癌の発生率が高いために予後の悪い癌とされている。もしこれらのハイリスク患者を見極めることができれば、追加治療あるいは予防的措置といった治療戦略をとることができる。本研究は下咽頭癌患者の p53発現の予後における重要性を検討するために行った。

〔方法〕

組織サンプルは1986年から1996年の間に大阪大学医学部附属病院および大阪通信病院にて治療された未治療の下咽頭扁平上皮癌症例で生検あるいは手術切除組織より得られた。根治的治療を受けてから少なくとも24カ月以上経過観察され、詳細な評価が可能であった46例を今回の研究の対象とした。組織サンプルは10%ホルマリンで固定され、パラフィン包埋された。

重複癌の診断は Warren & Gates の1932年の基準に従った。さらに、6カ月以内に発生した第2癌は同時性、7カ月以降に発生した第2癌を異時性と見なした。

免疫染色は ABC 法にて行われた。即ち、4 μm の厚さの切片を切り脱パラフィン、脱水さらに内因性ペルオキソダーゼ活性ブロック後、抗原性賦活のためマイクロウエーブ照射を行った。その後抗 p53モノクローナル抗体を 4℃、12時間反応させ、ABC 法に従い反応、発色させ検鏡した。同時に連続した切片を HE 染色し検鏡した。p53の陽性判定は腫瘍細胞の10%以上が核に抗原性を有すものと定義した。

〔成績〕

46例の下咽頭癌中19例 (41.3%) が p53陽性であることが分った。第2癌が発生する率は p53陽性例が陰性例に比べ有意に高かった ($p=0.039$, Fisher's test) が、癌再発率は両者の間で差はなかった。さらに、粗生存率、無病生存率で両者の間に差はなかった (Log-Rank test)。その他、性差、年齢、腫瘍の大きさ、リンパ節転移の有無、組織分化度、喫煙量、飲酒量の臨床的なパラメーターによる比較を p53陽性例と陰性例で比較したが有意差はなかつ

た。

〔総括〕

野生型 p53 蛋白は腫瘍抑制活性を持っており、半減期が非常に短く免疫組織化学的には認め難い。一方、変異 p53 はその活性が消失し半減期が延び、細胞内に集積するとされている。それゆえ、免疫組織化学的に認識された p53 蛋白発現は変異 p53 と見なすものとして使われている。この研究で我々は下咽頭癌の 41% に p53 の発現を確認した。p53 の発現は腫瘍の大きさ、リンパ節の状態、臨床病期と関係ないという結果は p53 の発現が下咽頭癌進展の早期に起こることを示唆する可能性がある。

根治治療後の頭頸部癌再発は予後不良であるが、これは局所再発および第 2 癌の発生によることが多い。統計学的な解析で p53 の発現と第 2 癌の発生は有意に関係することが分ったが、同時重複癌と異時重複癌の間で発現率に差はなかった。一方、p53 発現は原発巣再発を予見することはできなかった。さらに粗生存率、無病生存率で両者の間に差はなかった。これらの一見矛盾した結果は重複癌患者と単独癌患者との間で生存率に有意差がなかったことが原因と考えられる。

疫学的な研究で喫煙量と飲酒量が頭頸部癌の病因に関与することが示されている。また、喫煙歴と飲酒歴が頭頸部癌患者における p53 変異に強く関係することが示されている。ここで調べたほとんどの患者は喫煙、飲酒過多であったが p53 と喫煙、飲酒量との関連を示すことができなかった。これは p53 変異が nonsense, frameshift などとして生じた場合は免疫組織化学的には検出することができないためかもしれない。

p53 の腫瘍抑制活性の消失はその遺伝子変化以外の機序で生じ得る。mdm-2 はその過剰発現により p53 に結合し p53 を不活化する。p53 の遺伝子異常と mdm-2 の増加がそれぞれ別個に p53 の介在する細胞増殖制御経路を妨げることから、その遺伝子異常の一方あるいは両者が腫瘍化に関係する可能性がある。よって、p53 不活化の解析は、p53 だけでなく mdm-2 の過剰発現を調べることによって下咽頭癌の病因論における p53 の固有の役割にさらに深い洞察を与えようと考えられる。

結論として、免疫組織化学的に検出可能な p53 蛋白発現は下咽頭癌で一般的であり、第 2 癌のよい予見因子であるが、臨床予後判定因子としては有用でないことが分った。

論文審査の結果の要旨

癌遺伝子、癌抑制遺伝子についての基礎的研究は近年めざましいものがあるが、これらの結果が臨床応用される例は少ない。本研究は癌抑制遺伝子である p53 の異常が下咽頭癌のハイリスク因子となり得るか、に関し行った。頭頸部扁平上皮癌の中でも下咽頭癌は、局所再発率や重複癌の発生率が高いために予後の悪い癌であるとされているが、今迄の臨床病期分類、病理学的分類ではこれらのハイリスク患者を鑑別できなかった。もしこれらのハイリスク患者を見極めることができれば、追加治療あるいは予防的措置といった治療戦略をとることができる。本研究で下咽頭癌の 41% に p53 の異常発現が確認され、統計学的な解析で下咽頭癌における p53 の異常発現と重複癌の発生は、有意な相関をもつことがわかった。したがって、下咽頭癌で p53 異常患者に対し上気道、上部消化管を中心に術前後に慎重な検査を行うことで、第 2 癌を早期に発見、治療でき予後の改善に貢献できるものと思われる。以上の結果から本研究は下咽頭癌患者にとって生命予後を向上させる価値あるもので、博士（医学）の学位授与に値すると思われる。