The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Prognostic Significance of Heat Shock Proteins 27 and 70 in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus
Author(s)	川西, 賢秀
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42886
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、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　川西賢秀（かわにしけんしゅう）

博士の専攻分野の名称　博　士（医　学）

学位記番号　第　15757　号

学位授与年月日　平成12年10月31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　Prognostic Significance of Heat Shock Proteins 27 and 70 in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus
（食道扁平上皮癌におけるHeat Shock Protein 27,70の発現について）

論文審査委員　（主査）
教　授　門田　守人

（副査）
教　授　青笹　克之　　教　授　野口眞三郎

論文内容の要旨

目的：Heat Shock Protein（HSP）は、生理的に種々のストレス（熱、放射線、炎症、虚血）により発現が誘導される分子シャペロンである。また、腫瘍免疫における抗原提示、アポトーシスの抑制など癌細胞に特異的な生物学的特性にも関与している。これまで、胃癌、前立腺癌、膀胱癌、乳癌などでHSPの発現性が検討されているが、一定の結論を得るに至っていない。そこで今回、食道癌におけるHSPの発現と癌化における役割を明らかにすることを目的とした。

方法：1989～1997年の間に大阪大学第2外科で術前未治療で根治切除術を施行した102例の食道癌切除標本を用い、HSP27,70の発現性を免疫染色及びウエスタンブロットで評価し、臨床病理学的因子との関連を検討した。そのうち76例については、既存の悪性度因子（Eカドヘリン、α、βカテニン、$p27^{kip1}$、$p16^{INK4}$、サイクリンD1、Rb、PCNA）との関連を免疫組織学的に検討した。一方、HSP発現制御のメカニズムを検索するために転写因子Heat Shock Factor, Cyclooxygenase-2の発現との関連も検討した。

成績：正常食道扁平上皮では、有棘層、角化層を中心に、約80%の細胞で細胞質にHSP27、70の発現を認めた。癌におけるHSPの発現を染色陽性細胞の比率で（＋）：80%以上、（±）：5%以上80%未満、（－）：5%未満に分類すると、HSP27の発現は（＋）：38%（39例）、（±）：52%（53例）、（－）：10%（10例）、またHSP70の発現は（＋）：14%（14例）、（±）：56%（57例）、（－）：30%（31例）、を示し、食道扁平上皮癌ではHSP27,70の発現は高頻度に減弱していた。

臨床病理学的因子との関係をみるとHSP27,70ともに減弱症例では高頻度にリンパ節転移を認めたが、分化度、深達度と有意な関係は認めなかった。

そこでリンパ節転移と関係する細胞接着分子Eカドヘリン及び関連蛋白であるα、βカテニンとHSPとの関係を検討したが、有意な関係は存在しなかった。また、細胞増殖指標であるPCNA、細胞周期調節分子であるp27kip1、p16INK4、サイクリンD1、RbとHSPとの関係を検討したが、これも有意な関係は存在しなかった。一方、HE染色標本で癌組織へのリンパ球浸潤とHSPの発現量との関連を検討したが有意な関係は存在しなかった。

予後との関係を検討するとHSP27、70共に発現減弱した症例は有意に予後不良であった（p<0,001）。多変量解析では、HSP27は独立した予後因子であり、（p=0.0146、ハザード比3.928）、深達度（p=0.0406、ハザード比2.241）、リンパ節転移（p=0.062、ハザード比1.412）、$p27^{kip1}$（p=0.0233、ハザード比2.452）などより有効な予後因子であっ

た。HSP70の発現はHSP27の発現と強く相関するため（p<0.0001)、単変量解析では有効であるが（p<0.001、ハザード比3.146)、多変量解析では予後因子とならなかった。

HSP27と70の発現が強く相関することは、両者が共通の発現制御を受けている可能性を示唆するものである。HSPsの発現はHeat Shock Factor（HSF）で転写制御を受けていることが知られている。そこで免疫組織学的にHSFの発現を検討した。HSFは殆どの癌でモザイク状に発現しておりHSPの発現性とは関連が認められなかった。また、最近Cyclooxygenase-2によるHSPの発現制御が報告された。しかし、今回の検討ではCyclooxygenase-2とHSPの発現の間に一定の傾向は認めなかった。

総括：HSP27、70は食道扁平上皮に強く発現されるが、食道癌において高頻度に発現の減弱、消失が認められた。臨床病理学的因子ではリンパ節転移と相関を認め、また独立した予後規定因子であり癌の悪性化に強く関わっていると考えられた。発現制御機構はまだ解明されていないが、HSPが予後に与える影響は、臨床病理学的因子や既知の生物学的予後因子よりも大きく、臨床応用の可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

食道癌は生物学的悪性度が高く、最も治療に難渋する癌の一つである。本研究は、腫瘍免疫における抗原提示に関与することが示されているHeat Shock Protein（HSP）27、70に着目し食道扁平上皮癌におけるその発現性と生物学的悪性度との関連を免疫組織学的に検討したものである。

HSPは正常上皮に比べて、食道扁平上皮癌で高頻度に発現が減弱していた。次に、この発現減弱と臨床病理学的因子や既知の悪性度因子（細胞接着関連分子、細胞増殖関連分子）との関連を検討したところ、発現減弱例で有意にリンパ節転移が多いことが判明した。予後との関連性では、他の悪性度因子とは全く独立した、新たな予後因子であることが明らかになった。またHSPが予後に与える影響は、臨床病理学的因子や既知の生物学的悪性度因子よりも大きいことが明らかとなった。

本研究は、食道扁平上皮癌において、新たな予後因子としてHSP27、70の有効性を明らかにし、臨床応用の可能性が期待され、学位の授与に値すると考えられる。