

Title	Cytokeratins 18 and 8 are poor prognostic markers in patients with squamous cell carcinoma of the oesophagus
Author(s)	牧野, 知紀
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/54208">https://hdl.handle.net/11094/54208</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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	まきの 野知紀
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 23669 号
学位授与年月日	平成22年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学位論文名	Cytokeratins 18 and 8 are poor prognostic markers in patients with squamous cell carcinoma of the oesophagus (食道扁平上皮癌におけるサイトケラチン18/8発現の意義)
論文審査委員	(主査) 教授 土岐祐一郎 (副査) 教授 野口眞三郎 教授 猪原 秀典

## 論文内容の要旨

〔目的〕サイトケラチン(CK)は上皮性細胞の細胞骨格を成す中間径フィラメントであり約20種類のsubtypeが存在する。その中には浸潤転移やアポトーシスなど癌の進展に関与し、細胞分化や癌化過程で臓器特異的に発現変化するものが存在することが最近知られてきている。CK18およびそのフィラメントパートナーであるCK8は一般に腺上皮および腺癌で発現し扁平上皮および扁平上皮癌では発現陰性とされているが、食道扁平上皮癌でのそれらの発現形態と臨床病理学的意義は明らかになっていない。

〔方法〕1998-2007年に当科にて外科切除した食道扁平上皮癌(ESCC)210例を対象とした。免疫組織染色(IHC)、Western BlottingおよびRT-PCRにより切除サンプル腫瘍組織におけるCK18およびCK8発現を評価し、臨床病理学的因子および予後との相関を検討した。また全210例のうち83例においては治療前生検サンプルのCK18発現も同様にIHCにて評価した。IHC判定は陽性(全癌細胞中50%以上で陽性)および陰性(50%未満で陽性)の2群に分類した。

〔結果〕IHCによる評価では非癌部食道では食道腺にCK18およびCK8発現を認めるが重層扁平上皮では両者とも発現を認めなかった。ESCCでは細胞質を中心に発現を認め、CK18については42.9%(90例)、CK8については40.5%(85例)が陽性と分類された。一方dysplasia病変ではCK18およびCK8発現は各々23.6%および25.5%で陽性であり、癌化に伴い段階的に発現率が上昇した。CK18とCK8の発現は強い相関を示し、IHC判定による両者の発現は82.4%(173/210)で一致した。CK18およびCK8ともに非癌部および癌部においてIHCの発現性はWestern Blottingによる発現性と一致した。また、IHCによるCK18およびCK8蛋白発現とRT-PCRによる遺伝子発現量は有意に相関した。臨床病理学的因子との関連について、CK18 IHC陽性例には低分化型、pT(3/4)、pN個数(>4)、pStage(Ⅲ/Ⅳ)が有意に多く(各々 $p < 0.0001$ ,  $0.0287$ ,  $0.0005$ ,  $0.0045$ )、脱分化および癌の進行に伴い発現は増強すると考えられた。一方、CK8 IHC陽性例には低分化型、pN個数(>4)が有意に多く(各々 $p < 0.0001$ ,  $0.0340$ )、CK18と同様な傾向を示した。また、CK18およびCK8とも術前化学療法後の残存腫瘍に高頻度に発現が認められた( $p = 0.0175$ ,  $0.0485$ )。

予後との関連については、CK18 IHC陽性例は陰性例より有意に予後不良であった(5年生存率; 30.6 vs 65.8%,  $p < 0.001$ )。この傾向は特にpStageⅡ症例(33.6 vs 70.6%,  $p = 0.033$ )およびpStageⅢ症例(27.8 vs 67.9%,  $p = 0.006$ )において顕著であったが、pStageⅠ/Ⅳ症例では有意差を認めなかった。CK8についても同様にIHC陽性例は陰性例よりも有意に予後不良であった(5年生存率; 40.0 vs 59.0%,  $p = 0.043$ )。COXハザード単変量解析ではpT ( $p < 0.0001$ )、pN個数 ( $p < 0.0001$ )、ly ( $p = 0.0024$ )、v ( $p = 0.0405$ )、CK18 ( $p < 0.0001$ )、CK8 ( $p = 0.0448$ )が有意な予後因子であり、これらの因子を用いた多変量解析ではpT (HR=1.909,  $p = 0.020$ )、pN個数 (HR=2.095,  $p = 0.001$ )、CK18発現 (HR=1.879,  $p = 0.004$ )が有意な独立予後因子であった。

83例の治療前生検サンプルにおいて56.6% (47例)がCK18 IHC陽性であった。予後に関しては、治療前生検サンプルにおいてもCK18 IHC陽性例は陰性例より有意に予後不良であった(5年生存率; 30.4 vs 62.2%,  $p=0.045$ )。術前化学療法施行例において生検サンプルでのCK18 IHC陽性例は陰性例に比べ化学療法の非奏効群がやや多い傾向を認めた(48.9 vs 36.1%  $p=0.2710$ )。

〔 総括 〕 ESCCにおいてCK18およびCK8は癌の進展、脱分化に関係した新しい生物学的悪性度の指標であり、stage II、IIIの中等度の進行癌で予後規定因子となった。また、抗癌剤耐性との関係も示唆された。これらの分子の制御機構などについては今後更なる解析が必要だが、とくにCK18はsingle markerとして切除サンプルで独立予後因子でありかつ治療前生検サンプルにおけるIHC発現も予後因子となったことから今後治療の層別化など臨床応用の可能性は高いと考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

サイトケラチン(CK)のサブタイプの中には癌の進展に関与するものが存在する。CK8/18は腺上皮(癌)で発現し扁平上皮(癌)では陰性とされるが、食道扁平上皮癌(ESCC)での発現とその意義は明らかでない。今回の研究では、ESCC210例において免疫組織染色により非癌部ではCK8、CK18発現は認めないがdysplasiaおよびESCCでは各々25.5/23.6%、40.5/42.9%で発現陽性で発癌に伴い発現頻度が増加した。CK8、CK18高発現例は低分化型や、術前化学療法、病期が進行するにつれて多く、発現陰性例より予後不良であった。とくにCK18発現は多変量解析でも独立予後因子であった。治療前生検サンプル83例でもCK18発現は同様に予後規定因子になったことから、CK8/18はESCCの生物学的悪性度の新指標になり今後個別化治療など臨床応用の可能性は高いと考えられた。以上よりこの論文は、食道癌におけるCK8/18発現の臨床病理学的意義を明らかとし今後の食道癌治療に寄与する可能性を示唆するものとして学位の授与に値すると考えられる。