慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Alterations of p53, cyclinD1 and RB expression in the carcinogenesis of esophageal squamous cell carcinoma
Sub Title	食道癌癌化過程におけるp53, cyclinD1, RB遺伝子異常の解析
Author	川久保, 博文(Kawakubo, Hirofumi)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.2 (2007. 6) ,p.31-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070602-0031

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Alterations of p53, cyclinD1 and RB expression in the carcinogenesis of esophageal squamous cell carcinoma

（食道癌癌化過程におけるp53，cyclinD1，RB遺伝子異常の解析）

川　久　保　　博　文

内容の要旨

近年の内視鏡的食道粘膜切除の発展に伴い食道癌の治療成績は向上している。現在我々は食道癌早期発見を目的に上部内視鏡検査時に食道ヨード染色を施行している。本論文では炎症、dysplasia、carcinoma in situを含む食道ヨード不染帯におけるKi67標識率、p53、cyclinD1、pRB遺伝子異常を調べ、食道癌の癌化過程においてそれらの遺伝子異常の重要性を検討した。また、食道癌は食道全体を発生母地とした多中心性の発癌が考えられている。癌に併存したdysplasia病変の増殖能と遺伝子異常を解析し、多中心性発癌の危険性について検討した。1996年から2000年の慶応義塾大学病院における食道ヨード不染帯からの内視鏡生検材料105検体を用い、ki67発現およびp53、cyclinD1、pRB遺伝子異常を免疫組織学的に解析した。組織診断の内訳は、炎症31病変、mild dysplasia 29病変、moderate dysplasia 10病変、severe dysplasia 10病変、carcinoma in situ 25病変で、正常食道上皮から採取した15検体をコントロールとした。Ki67標識率の平均値は正常上皮が3.8%、炎症が11.6%と比較し、dysplasia 19.6%、carcinoma 32.5%と癌化過程に従い上昇した。p53、cyclin D1、pRBの発現頻度はmild dysplasiaがそれぞれ31%、0%、52%、moderate dysplasiaが40%、0%、70%、severe dysplasiaが40%、20%、70%、carcinomaが48%、32%、80%であった。p53異常の頻度は正常上皮や炎症と比較しmild dysplasiaで有意に上昇した（p=0.016，0.005）。一方cyclin D1とpRB異常の頻度はcarcinomaで有意に上昇したことからp53異常は癌化過程のearly eventであり、cyclin D1とpRB異常はlate eventと考えられた。それぞれの遺伝子発現と増殖能の比較では、食道腫瘍性病変（dysplasia，carcinoma）におけるKi67標識率の平均値はp53陽性で32.4%，陰性で18.5%、cyclinD1陽性で34.6%，陰性で22.3%、pRB陽性で29.7%，陰性で12.6%といずれも陽性において陰性と比較し有意にKi67標識率が上昇していた（p＝0.003，0.030，＜0.0001）。p53，cyclinD1，pRB異常は食道腫瘍性病変において増殖能と関連を認めた。癌を併存したdysplasia 24例のKi67標識率とp53遺伝子異常は27.0%、50%、癌を併存していないdysplasia 25例は12.5%、20%であった。癌を併存したdysplasiaはKi67標識率およびp53遺伝子異常の頻度が有意に高く（p＝0.0005，0.027）、癌化の高危険群と考えられた。以上により食道癌の発癌過程においてKi67標識率、p53、cyclin D1、pRB遺伝子異常は重要であり、dysplasiaにおけるこれらの遺伝子異常は癌化の危険性が高いことが示唆された。さらに癌を併存したdysplasiaは増殖能が高くp53遺伝子異常の頻度が高いことから多中心性発癌の危険性が高いと考えられた。

論文審査の要旨

近年、食道表在癌に対する内視鏡診断は急速に進歩している。早期食道癌の診断を目的にヨード染色が普及しているが、ヨード不染帯症例のなかには内視鏡的に腫瘍性変化を示すが異型度の低いdysplasiaと診断されるものもある。さらに前癌病変であるdysplasiaの組織診断は病理医の間でも診断基準が異なることもあり、より客観的な指標が求められている。本研究は食道ヨード不染帯症例の内視鏡生検材料を用い、ki67標識率を増殖能の指標として、またp53，cyclinD1，RBの発現異常を遺伝子異常の指標として免疫組織学的に検討した。p53異常はmild dysplasiaの31%の症例で認められ癌化過程の早期に、cyclinD1異常はsevere dysplasiaではじめて認められることより癌化過程の晩期に起こることを証明し、それらの指標の重要性を示した。さらに癌に併存したdysplasiaと癌に併存していないdysplasiaとを比較し、前者は増殖能が高くp53異常の頻度が高いことから多中心性発癌の危険性が高いことを証明した。

審査では、まずdysplasiaの概念、定義についての質問がなされた。本研究では腫瘍性で異型を有するが癌とは診断しえないものを前癌病変であるdysplasiaと定義し、その異型度によってmild，moderate，severeと分類した。Dysplasiaをより客観的に評価する指標が必要であり、遺伝子異常が指標となると考え本研究を施行したと回答した。形態学的変化と遺伝子異常を比較している研究なので、形態変化をさらに詳細に定義すべきという助言があった。次にp53やcyclinD1の免疫染色は10%以上染色された場合を陽性としているが、免疫染色陽性の症例で遺伝子異常を有していることは確認したかという質問がなされた。これに対してp53の免疫染色に関しては、使用した抗体は遺伝子異常を有するp53蛋白に特異性がないが、遺伝子異常を有していると蛋白の半減期が長くなることから免疫染色陽性のものは遺伝子異常を有するとの報告もある。しかし、本研究においては遺伝子レベルの検討は施行していない。また、cyclinD1に関しては進行癌の切除検体においてDNAの過剰増幅を有する症例が免疫染色陽性となることを実際に確認していると回答した。さらに本研究の質をあげるためには生検材料において蛋白レベルの検討のみならず遺伝子異常の検討も併せて行う必要であることが指摘された。次に、mild dysplasiaにおいてp53蛋白の発現異常を示しているが、p53陽性のdysplasiaは実際に癌に進展していくのかとの質問がなされた。今回の研究でp53陽性のmild dyplasiaのうち、5年後に癌となり治療された症例を1例認めたと回答した。遺伝子異常を認めるdysplasiaが前癌病変であることを証明するためにはdysplasiaを経過観察し、経時的な遺伝子異常の有無と組織学的な変化を詳細に観察する必要があると助言された。

以上のように、本研究はなお検討すべき課題を残しているものの、食道ヨード不染帯における内視鏡生検材料を用いてその組織学的変化とp53，cyclinD1，RBの発現異常を比較し、それらの発現異常が前癌病変の新しい指標となる可能性を証明した点で有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者　主査　外科学　北島　政樹
内科学　日比　紀文　　病理学　坂元　亨宇
先端医科学　河上　　裕
学力確認担当者：池田　康夫
審査委員長：日比　紀文

試問日：平成18年12月28日