

氏名・(本籍)	小西孝明(滋賀県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士第277号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成10年3月24日
学位論文題目	Association of p53 protein expression in stage I lung adenocarcinoma with reference to cytological subtypes (病理病期I期の肺腺癌におけるp53蛋白発現と細胞亜型との関係)
	審査委員 主査 教授 岡部 英俊
	副査 教授 木之下 正彦
	副査 教授 森 渥視

論文内容の要旨

【目的】

岡田や下里の提唱した肺腺癌の形態的亜型分類は、発生母細胞が違うことを考慮しており、当教室では、末梢型肺腺癌が主にII型肺胞上皮を母細胞として発生することを強く主張してきた。一方、p53蛋白は第17染色体短腕上に存在する癌抑制遺伝子が産生する蛋白で、この抑制遺伝子が突然変異または欠失を起すと、細胞の癌化を引き起こすとされ、肺癌においても約半数に変異が見られる。またその変異の起こる時期は種々の癌において異なっており、肺の扁平上皮癌ではp53の不活化が比較的早期に起こり、腺癌では後期に起こるとされている。亜型間においても、発生母細胞が異なるならばp53の関わりも異なっていることが予想される。今回、これらの亜型とp53との関係や亜型間の予後の比較を行い、亜型分類の意義を検討する。

【方法】

1972年～93年に絶対的治癒切除がなされたI型肺腺癌105例を対象とした。切除肺癌組織のHE染色標本を下里分類に準じて1、気管支表面上皮型 2、気管支腺型 3、杯細胞型 4、無線毛細胞型 5、II型肺胞上皮型の亜型に分類した。なお無線毛細胞型とII型肺胞上皮型のどちらに判断するかは発生母地としての無線毛細胞およびII型肺胞上皮をどの様に理解するかにかかっており、現時点では両者を厳密に区別することが困難であるため、今回の検討では無線毛細胞型とII型細胞型は末梢型腺癌として一括して検討した。免疫組織化学的検討には、ABC法を用い、一次抗体は抗ヒトライソゾームポリクローナル抗体(Lys)、抗ヒトラクトフェリンポリクローナル抗体(LF)、抗ヒトサーファクタントアポプロテインAモノクローナル抗体(SP-A)、抗p53マウスモノクローナル抗体(DO-7)を用いた。前3者の抗体はそれぞれ肺の正常組織に対するマーカーであり、形態的亜型分類の機能的側面を評価した。またDO-7は野性型、変異型のp53蛋白どちらにも反応するが、野性型の半減期が極めて短いのに対して、変異型は半減期が延長しており、免疫染色で検出しているものは変異型と考えられている。免疫染色の評価は少なくとも5%以上の癌細胞に陽性細胞が見られるものを陽性例とし、各亜型間における発現の差の検定には χ^2 検定を用いた。予後の評価は1995年9月時点で行い、生存率はKaplan-Meire法にて算出し、logrank testにて有意差検定を行った。

【結果】

亜型分類の結果、無線毛細胞/II型肺胞上皮型が59例(56%)と最も多く、次いで気管支腺型25例(24%)、気管支表面上皮型15例(14%)、杯細胞型6例(6%)であった。免疫染色の結果ではII型肺胞上皮細胞のマーカーであるSP-A陽性例は全105例中51例(49%)に見いだされた。亜型別には無線毛細胞/II型肺胞上皮型では64%、気管支腺型では52%が陽性であった。LF陽性例は16例(15%)で、亜型別では気管支腺型52%のほか、気管支表面上皮型7%、無線毛細胞/II型肺胞上皮型3%に認められた。またLys陽性例は13例(12%)で、亜型別では杯細胞型83%、気管支腺

型24%、無線毛細胞／Ⅱ型肺胞上皮型6%が陽性であった。p53は全105例中51例(49%)に陽性で、亜型別では気管支表面上皮型が73%と陽性率が高く、気管支腺型48%、無線毛細胞／Ⅱ型肺胞上皮型46%で、杯細胞型は17%と低かった。統計学的には気管支表面上皮型と杯細胞型の間には有意差がみられた($P < 0.05$)。また気管支表面上皮型と無線毛細胞／Ⅱ型肺胞上皮型の間には $P = 0.057$ で有意差には至っていないが気管支表面上皮型の方が陽生率が高い傾向が見られた。各亜型別の生存率の解析では5年生存率はそれぞれ無線毛細胞／Ⅱ型肺胞上皮型73.8%、杯細胞型66.7%、気管支腺型47.2%、気管支表面上皮型27.2%であった。無線毛細胞／Ⅱ型肺胞上皮型は気管支表面上皮型に比べて有意に予後良好であった($P < 0.05$)。杯細胞型は症例数が少ないためか有意な差には至っていないが気管支表面上皮型に比べ予後良好な傾向が見られた($P = 0.061$)。

【考 察】

免疫組織化学的に腺癌細胞の分化を見たところ、無線毛細胞／Ⅱ型肺胞上皮型ではSP-Aの陽性例が多く、気管支腺型ではLF、杯細胞型ではLys陽性例が多かった。この結果は今回の形態的亜型分類が妥当なものであり、かつ亜型間では機能的にも異なっていることを示唆していると考えられる。しかし気管支腺型においては、SP-AとLF陽性と同数みられ、また両者共に陽性例も存在し、腫瘍が部分的に多方向への分化し得ることを示していると考えられる。

p53の発現は、気管支表面上皮型で、無線毛細胞／Ⅱ型肺胞上皮型に比べて高かったことは、両者の発癌過程における、p53の関わり方の違いを示し、更にこの違いは、気管支表面上皮型が扁平上皮癌と同じく、気管支上皮からの発生を示唆していると考えられる。杯細胞型については、形態学的にも均一で良く分化した細胞より構成され、Lysが特徴的であり、p53発現が低く、予後良好で悪性度の低い亜型と考えられた。

【結 論】

気管支表面上皮型と末梢型腺癌である無線毛細胞／Ⅱ型肺胞上皮型の間には、発癌過程や進展に違いがあることが示唆された。また杯細胞型は生物学的悪性度の低い一亜型としてよいと考えられた。今後症例数が増加することにより各亜型間の生物学的差異がより明らかとなり、臨床的にも有用なものとなると思われる。

論文審査の結果の要旨

本研究はⅠ期肺腺癌105例の切除標本を用いて、細胞亜型分類を行い、正常肺細胞が産生するラクtoferrin、リゾチーム、サーファクタント、癌抑制遺伝子産物のp53蛋白の免疫染色を行い、亜型間で発現の差や臨床データを比較し、亜型分類の意義を検討したもので、得られた結果は以下のごとくである。

- 1) 亜型間の内訳は細気管支無線毛上皮型・Ⅱ型肺胞上皮型が59例で、以下気管支腺型25例、気管支表面上皮型15例、杯細胞型6例であった。
- 2) 無線毛・Ⅱ型上皮型はサーファクタント、杯細胞型はリゾチーム陽性例が多い。
- 3) 表面上皮型はp53陽性率は、杯細胞型や無線毛・Ⅱ型肺胞型に比し高い。
- 4) 表面上皮型は無線毛・Ⅱ型上皮型に比し、予後不良であった。

得られた結果は、亜型間で産生蛋白やp53変異、予後が異なっており、発癌に関わる癌遺伝子や悪性度の差異が示唆された。本研究は肺腺癌の組織発生、亜型分類の意義を明らかにする上で大きく寄与し得る優れたものである。

よって、博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成10年2月13日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。