

氏名	磯 辺 直 基
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博第 2721 号
学位授与の日付	平成 16 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学研究科分子医学系専攻
学位論文題目	Caspase-3 Expression in Human Gastric Carcinoma and Its Clinical Significance (胃癌におけるカスパーゼ 3 の発現とその臨床的意義について)
論文調査委員	(主査) 教授 千葉 勉 教授 武藤 誠 教授 今村 正之

論 文 内 容 の 要 旨

正常組織の恒常性の維持にアポトーシスは深くかかわっており、生理的な細胞死の調節不全が発癌原因のひとつであると考えられている。アポトーシスには膜レセプターを介して活性化される経路とミトコンドリアからのチトクロム C 放出により活性化される経路があると考えられているが、いずれの経路においても最終的に caspase-3 が活性化され、クロマチンの凝集を含めアポトーシスに伴う核変化が引き起こされる。これまで大腸癌、子宮頸癌など様々な癌腫において caspase-3 と予後の関係について報告がなされてきたが、胃癌における報告は少ない。申請者は免疫組織学的方法を用いて胃癌における caspase-3 発現の臨床病理学的意義、及びその活性化を調べて、胃癌アポトーシス回避メカニズムを検討した。胃癌切除患者 151 人のパラフィン包埋切片を使用し、前駆体と活性型 caspase-3 を共に認識する polyclonal 抗体による免疫組織学的染色を行った。リンパ濾胞胚中心は caspase-3 を強発現していると報告されており、同一切片内リンパ胞胚中心の染色性を基準に胃癌における caspase-3 発現を染色強度と占有面積の総和で caspase-3 expression index (C3EI) として定量化した。C3EI と臨床病理学的事項との関連を統計学的に解析した。一方、無作為抽出した 80 人の Bcl-2, TUNEL 染色を行い、C3EI との関連を検討した。また活性型 caspase-3 monoclonal 抗体を用いて活性型 caspase-3 陽性胃癌細胞の多寡を検討した。C3EI はリンパ節転移の有無と有意な相関を認めたが ($P=0.001$)、性、年齢、Stage、深達度、組織型、手術根治度との相関は認めなかった。中央値で分けた場合、C3EI 高値群は低値群に比べ予後不良であり、(Kaplan-Meier 法 logrank test $P=0.001$)、Cox の比例ハザードモデルで独立した予後因子と判明した ($P=0.048$)。Bcl-2 及び TUNEL 染色陽性細胞数と C3EI の相関はなく、C3EI 高値例においてすら活性型 caspase-3 陽性細胞は少数であった。以上の結果より胃癌切除後の予後判定因子として C3EI は有用で、胃癌細胞のアポトーシス回避メカニズムに caspase-3 の活性阻害が関わっており、リンパ節転移や予後悪化の原因となっている可能性が示唆された。Bcl-2 は重要な抗アポトーシス分子の一つであるが、胃癌においては別の分子がアポトーシス回避に強く関与している可能性が示唆された。caspase-3 活性阻害によるアポトーシス抑制機構の解明は将来胃癌の分子標的治療に有用と考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

caspase-3 の活性化はアポトーシスに深くかかわっており、これまでに様々な癌腫において予後との関連が報告されてきたが、胃癌における報告は少なく不明な点が多い。

申請者は免疫組織学的方法を用いて胃癌における caspase-3 発現の意義を評価し、胃癌アポトーシス回避メカニズムに対する検討を行った。胃癌患者 151 人の caspase-3 発現を caspase-3 expression index (C3EI) として定量化し、C3EI と臨床病理学的事項との関連を統計学的に解析した。内 80 人において Bcl-2, TUNEL 染色を行い、C3EI との関連を検討し、活性型 caspase-3 の多寡を検討した。C3EI はリンパ節転移と有意な相関を認め、C3EI 高値群は低値群に比べ予後不良であり、独立した予後因子であった。Bcl-2 及び TUNEL 染色陽性細胞数と C3EI に有意な相関はなく、C3EI 高値例においても活性

型 caspase-3 陽性細胞は少数であった。以上の結果により胃癌切除後の予後判定因子として C3EI は有用であり、caspase-3 の活性阻害が予後悪化の原因となっている可能性が示唆された。caspase-3 活性阻害によるアポトーシス抑制機構の解明は将来胃癌の分子標的治療に有用と考えられた。

以上の研究は胃癌におけるアポトーシス回避メカニズムの解明に貢献し、今後の胃癌に対する治療戦略の発展に寄与するところが多い。

したがって本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成16年1月19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。