

氏 名	はな 花 おか 岡 のぶ 伸 はる 治
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2656 号
学位授与の日付	平 成 16 年 1 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 外 科 系 専 攻
学位論文題目	Prognostic Significance of p53 Status in Non-Small Cell Lung Cancer in Correlation with Postoperative Adjuvant Therapy (非小細胞肺癌術後補助療法との関係における p53 の予後予測因子としての重要性)
論文調査委員	(主 査) 教 授 藤 田 潤 教 授 三 嶋 理 晃 教 授 和 田 洋 巳

論 文 内 容 の 要 旨

p53 遺伝子は、第17番染色体短腕上に存在する腫瘍抑制遺伝子であり、遺伝子産物は、p53kDの蛋白質である。細胞内での主たる機能は、①細胞周期調節②アポトーシスの誘導③DNAの修復である。多くの臨床研究において、非小細胞肺癌をはじめとする悪性腫瘍でp53に異常をみとめる場合にはその予後は不良であることが報告されているが、非小細胞肺癌においてはその予後因子としての意義は確率されていない。一方、p53に異常を認める場合には抗癌剤や放射線感受性が低下することが示されており、実際にわれわれは非小細胞肺癌術後の補助療法におけるUFT (FT & Uracil) の有用性がp53の異常の有無により影響されることを示した。そこで本研究において、非小細胞肺癌のp53の予後因子としての意義がUFTを用いた術後療法により影響されるか否かを検討した。

1986年1月から1994年12月までに京都大学呼吸器外科で切除された非小細胞肺癌症例217例（病理病期Ⅰ期，完全切除施行症例，術前治療歴(-)，男158例/女59例，平均年齢63.1才，扁平上皮癌72例，腺癌123例，大細胞癌12例，その他10例）を対象とし、ホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いてp53の異常発現を免疫組織学的に検討した。p53陽性の腫瘍細胞が全腫瘍細胞の5%以上が染色された場合にp53以上発現陽性と判定した。

術後生存について検討すると、p53異常発現陽性症例での5年生存率は66.4%，発現陰性症例の5年生存率79.7%と、p53陰性症例は有意に予後良好であった ($p=0.023$)。年齢に関しては、64歳未満の症例の5年生存率は79.8%で64歳異常の症例の5年生存率68.3%より有意に良好であった ($p=0.04$)。また、術後補助療法としてUFT内服症例の5年生存率は、84.0%と非内服症例の5年生存率69.1%より有意に予後良好であった ($p=0.07$)。p53異常発現有無の予後に関する有用性に影響を及ぼす因子の検討では、術後UFT投与を行った患者において、5年生存率は、p53異常発現陰性症例94.7%，異常発現陽性症例68.8%とp53異常発現陰性症例の方が有意に予後良好であった ($p=0.002$)。一方、術後UFT投与を行わなかった症例においては、p53異常発現の有無によって5年生存率には有意な差は認めなかった。このような単変量解析の結果は多変量解析にても確認され、術後UFT投与を行った患者においてp53異常発現陽性は予後不良の独立した有意な予後因子 ($p=0.006$ ，ハザード比2.090 (95%信頼区間1.279-8.722)) であった。

以上の結果は、非小細胞肺癌術後の予後因子としてのp53以上の意義は、術後のUFT投与により影響されることを示したものであり、今後の予後因子の解析においては術後治療の有無とその内容も含めて検討すべきであることを明らかにした。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

p53 遺伝子は、腫瘍抑制遺伝子であり、非小細胞癌をはじめとする悪性腫瘍でp53に異常を認める場合に予後不良であるとされているが、その予後因子としての意義は確立されていない。本研究において、非小細胞肺癌のp53予後因子としての意義がUFTを用いた術後療法により影響されるか否かを検討した。

1986年1月から1994年12月までに切除された非小細胞癌症例217例を対象とし、p53の異常発現を免疫組織学的に検討し

た。p53異常発現陽性群、陰性群での5年生存率は66.4%、79.7%と、p53陰性例は有意に予後良好であった。術後UFT投与群の5年生存率は、84.0%と非投与群の69.1%より有意に予後良好であった。p53異常発現有無の予後に関する有用性に影響を及ぼす因子の検討では、術後UFT投与群で、5年生存率は、p53異常発現陰性群94.7%、異常発現陽性群68.8%とp53異常発現陰性群の方が有意に予後良好であった。一方、非UFT投与群では、p53異常発現の有無により有意な差は認めなかった。多変量解析では、術後UFT投与群でp53異常発現陽性は予後不良の独立した有意な予後因子であった。

以上の結果は、非小細胞肺癌術後の予後因子としてのp53異常の意義は、術後UFT投与により影響され、今後の予後因子の解析においては術後治療の有無とその内容も含めて検討すべきであることを明らかにした。

以上の研究は、p53の予後予測因子としての意義の解明に貢献し、今後の非小細胞癌術補助療法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15年11月17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。