

氏 名	たか た てつ や 高 田 哲 也
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1813 号
学位授与の日付	平 成 15 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Clinical Significance of Caspase-3 Expression in Pathologic-Stage I, Nonsmall-Cell Lung Cancer (病理病期 1 期非小細胞肺癌におけるカスパーゼ 3 発現の臨床的意義)
論文調査委員	(主 査) 教 授 真 鍋 俊 明 教 授 三 嶋 理 晃 教 授 和 田 洋 巳

論 文 内 容 の 要 旨

アポトーシスは悪性腫瘍の発生や進展に重要な役割を果たしていると同時に、抗癌剤や放射線治療といった悪性腫瘍の治療効果にも深く関与している。肺癌は、現在日本人の癌死亡の第 1 の原因であるが、肺癌の約 4 分の 3 を占める非小細胞癌におけるアポトーシスの臨床的意義についてはこれまで明確にはされてこなかった。そこでまず副論文 (J. Clin. Oncol., 17 : 2728-2736, 1999) において、アポトーシスによる腫瘍細胞死と細胞増殖の不均衡が非小細胞肺癌切除術後の有意な予後因子であることを明らかにした。

ついで本研究においては、アポトーシスの実行段階において重要な役割を果たしているカスパーゼ 3 の非小細胞肺癌における臨床的意義を検討した。カスパーゼはアポトーシス誘導刺激を受けて活性化される蛋白質分解酵素群であり、この中でカスパーゼ 3 はアポトーシス実行過程の最下流に位置する。活性をもたない未切断型カスパーゼ 3 が切断されて活性型酵素に変換することにより、DNA 断片化等のアポトーシスに特徴的な形態学的変化を引き起こす。

本研究においては、術前治療を受けることなく完全切除を施行した病理病期 1 期非小細胞肺癌 118 症例を対象として検討を行った。カスパーゼ 3 の発現は、未切断型を認識するポリクローナル抗体を用いて免疫組織学的に検討した。正常リンパ節を陽性コントロールとし、リンパ節の胚中心と同程度に染色される場合にその染色強度を (+++) とし、染色が陰性又はほとんど認められない場合に (-/±) と判定した。

カスパーゼ 3 の発現は腫瘍細胞の細胞質及び核に見られ、染色強度が (+++), (++), (+), (-/±) の症例数はそれぞれ 16, 53, 33, 16 例であった。カスパーゼ 3 発現と年齢、性別、PS (performance status)、病理学的 T 因子、組織型、腫瘍の分化度との間には相関を認めなかった。腫瘍細胞 1000 個あたりのアポトーシス細胞数を表すアポトーシス係数は、カスパーゼ 3 染色強度が (+++), (++), (+), (-/±) の場合にそれぞれ 20.6, 23.1, 20.3, 20.1 で、カスパーゼ 3 発現とアポトーシス係数の間には相関を認めなかった ($p=0.953$)。増殖期にある腫瘍細胞の割合を表す増殖係数は、それぞれ 34.0%, 44.1%, 40.5%, 34.1% と増殖係数の間にも相関を認めず ($p=0.461$)、又 p53 異常の間にも有意な相関を認めなかった。

カスパーゼ 3 染色強度が (+++), (++), (+), (-/±) の患者の 5 年生存率はそれぞれ 60.0, 68.4, 82.6, 80.8% であり、カスパーゼ 3 発現強度が高い患者は発現強度が低い患者に比較して予後不良であることが示唆された ($p=0.049$)。そこでカスパーゼ 3 発現強度 (++) 又は (+++) の患者を強発現群、(-/±) または (+) の患者を弱発現群とすると、強発現群症例の 5 年生存率は 66.6% で弱発現群症例の 5 年生存率 82.1% と比較して有意に予後不良であった ($p=0.021$)。多変量解析によりカスパーゼ 3 の強発現が予後不良を示唆する独立した予後因子であることが確認された ($p=0.004$)。

以上の結果は、“未切断型”カスパーゼ 3 の発現の増強が非小細胞肺癌切除後の不良な予後と関連していることを示したはじめての研究結果であり、非小細胞肺癌の診断と治療に役立つと考えられる。

論文審査の結果の要旨

アポトーシスの実行段階において重要な役割を果たしているカスパーゼ3の非小細胞肺癌における臨床的意義を検討した。病理病期1期症例118例を対象とし、カスパーゼ3の発現は免疫組織染色により検討した。腫瘍細胞におけるカスパーゼ3発現の程度と年齢、性別、PS (performance status)、腫瘍の進行度、組織型、腫瘍の分化度との間には明らかな相関を認めなかった。また、カスパーゼ3発現とアポトーシス係数、増殖係数、p53異常の間にも有意な相関は認めなかった。カスパーゼ3発現程度と予後との相関を検討すると、カスパーゼ3発現強度が強い症例の5年生存率は66.6%に対してカスパーゼ3発現強度が弱い症例の5年生存率82.1%であり、カスパーゼ3発現が強い症例は有意に予後不良であった。また、多変量解析においてもカスパーゼ3の強発現は予後不良を示唆する独立した予後因子であることが確認された。

以上の研究は、カスパーゼ3の発現の増強が非小細胞肺癌切除後の不良な予後と関連していることを示したはじめての研究結果であり、非小細胞肺癌の診断と治療に役立つと考えられる。

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1月29日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。