

氏名 (本籍)	白子隆志 (岐阜県)
学位の種類	博士 (医学)
学位授与番号	乙第 1003 号
学位授与日付	平成 7 年 10 月 18 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	各種免疫組織染色所見から評価した胃癌の生物学的悪性度と予後に関する臨床的研究 第 1 編 癌細胞内核 DNA 量と Proliferating Cell Nuclear Antigen 標識率からの検討 第 2 編 腫瘍形態学的特徴および予後と laminin, type IV collagen, p53, nm23 免疫組織染色所見との関連
審査委員	(主査) 教授 佐治重豊 (副査) 教授 森 秀樹 教授 武藤泰敏

論文内容の要旨

従来、癌の生物学的悪性度は主に肉眼像、組織像、浸潤・増殖様式、転移形式などの形態学的な臨床病理学的所見から評価されてきたが、これらは癌細胞本来の生物学的特性の一部を表現しているに過ぎない。一方、ヒト癌治療成績向上のためには手術療法、化学療法、放射線療法、免疫療法、温熱療法などの各種治療法が単独あるいは集学的に用いられ、さらには遺伝子治療なども登場しつつある。しかし、期待した治療成績を得るためには、個々の症例で癌の生物学的悪性度を正確に把握し、個性的な治療計画を立てることが肝要で、これが拡大あるいは縮小手術の適応決定や、予後の予測を可能とし、結果的に患者の quality of life 向上に寄与すると推察される。そこで、申請者は研究 1 で術後 10 年を経過し予後の判明している胃癌患者を対象に、原発巣の DNA ploidy pattern の測定と proliferating cell nuclear antigen (PCNA) の免疫組織染色を施行し、従来の臨床病理組織学的所見および予後との関連を比較検討した。さらに、研究 2 では基底膜構成成分である laminin と type IV collagen、および癌抑制遺伝子である p53 と nm23 の免疫組織染色を行い、腫瘍形態などの臨床病理学的所見および予後との関連を比較検討した。かくすることにより胃癌の生物学的悪性度の客観的評価法として、上記各検査項目の有用性を検索せんと試みたわけである。

研究方法と結果

研究 1

1982 年から 3 年間に当教室で手術し、術後 10 年間以上を経過し予後が判明している胃癌 135 例のパラフィン包埋ブロックから、Feulgen 法による癌細胞内核 DNA 量測定と ABC 法による PCNA 免疫組織染色を施行し、臨床病理学的所見および予後との関連を検討した。

1. 癌細胞内核 DNA 量：検索対象 135 例の DNA ploidy pattern は、diploidy (DY) が 87 例 (64%)、aneuploidy (AY) が 48 例 (36%) であった。臨床病理学的所見との関連では、DY 群は AY 群に比べ低年齢で、肉眼型では表在癌 (O 型) に、組織型別では sig に、壁深達度では m に多く認められ、各群間で有意差が認められた。また、AY 群は n, ly, v, P 因子陽性例で有意に頻度が高く、病期進行度でも stage の進行例に伴い増加し有意の相関がみられた。生存曲線では、AY は DY に比べ有意に不良であった。

2. 癌細胞内 PCNA 標識率：陽性細胞比率 (LI) は平均 $44.1 \pm 21.0\%$ であった。臨床病理学的所見との関連では、PCNA-LI 値は肉眼型で 2~4 型が表在型より有意の高値を示し、組織型では sig が有意の低値を示した。また、ps, n, ly, v および P 因子の陽性例で有意に高値を示した。予後は LI の high score 群 (HS, $\geq 45\%$) は、low score 群 (LS, $< 45\%$) に比べ有意に不良であった。

3. 核 DNA 量と PCNA 標識率との関連：DNA ploidy pattern と PCNA-LI の組み合わせから 4 型に亜分類した。その結果、DNA ploidy pattern と PCNA-LI との間に有意の相関がみられた。また、I 群 (DY, LS) は、II 群 (DY, HS)、III 群 (AY, LS)、IV 群 (AY, HS) に比べ有意に予後が良好であった。

以上の結果、癌細胞内核DNA量測定とPCNA染色の組み合わせは腫瘍増殖能の見知から、胃癌における生物学的悪性度の評価法として有用で、臨床応用の可能性が示唆された。

研究2

研究1と同一対象を用い、laminin, type IV collagen, p53, nm23を免疫組織学的に染色(ABC法)し、臨床病理学的所見と予後との関連を比較検討した。

1。病理学的所見と予後との関連：肉眼型では4型が0, 2, 3型に比べ、腫瘍最大径では6.0cm以上群が未満群に比べ、深達度ではps(+)群がps(-)群に比べ共に有意に予後不良であった。

2。laminin：肉眼型で0型は1~4型に比べlaminin陽性群が有意に多く、腫瘍径は陰性群が陽性群に比べ有意に大きく、ps(+)群はps(-)群に比べ陰性群が有意に多く、陰性群の予後は陽性群に比べ有意に不良であった。

3。type IV collagen：肉眼型で0型は1~4型に比べtype IV collagen陽性群が有意に多く、腫瘍最大径で陰性群は陽性群に比べ有意に大きく、ps(+)群はps(-)群に比べ陰性群が有意に多く、陰性群の予後は陽性群に比べ若干不良であった。

4。p53：肉眼型、腫瘍最大径、壁深達度でp53陰性群と陽性群との間に著差を認めなかった。また、予後は陽性群が陰性群に比べ若干不良であったが有意差はみられなかった。

5。nm23：肉眼型で0型は3・4型に比べnm23陽性例が有意に多く、腫瘍最大径で陰性例は陽性例に比べ有意に大きく、ps(-)群に陽性例が、ps(+)群に陰性例が多くみられ有意の相関が観察された。また、陰性群は陽性群に比べ有意に予後不良であった。

以上の結果、胃癌の生物学的悪性度評価法として、従来の臨床病理組織学的所見に加え、laminin, type IV collagen, p53およびnm23の免疫組織学的染色所見を加味し、総合評価することで新しい予後診断が可能で、これら検査項目の臨床応用の有用性が示唆された。

考察と結語

近年分子生物学的手法の導入により、癌の進展・増殖様式が腫瘍側要因と宿主側要因で規定されることが判明し、癌先進部における生物学悪性度が注目されている。今回その第一段階として、癌細胞内核DNA量、PCNA、laminin, type IV collagen, p53, nm23につき検索し、臨床病理学的所見との関連で評価した。しかし、実地臨床では治療開始時点や術式選択時にこれらの情報を正確に入手する必要がある、術前生検材料を用いた同様の検索が望まれる。また、癌の多様性からは癌先進部や最深部での個々の癌細胞の悪性度が予後に影響を及ぼすと推察されるので、微小環境での検索が必要と考えている。本研究は、上記検査項目が癌悪性度の新しい診断基準として有用となる可能性をretrospective studyではあるが、示唆できたところに意義があると考えている。

論文審査の結果の要旨

申請者白子隆志は、胃癌手術症例を対象に同一原発巣におけるDNA ploidy patternの測定とPCNA免疫組織染色を行い、臨床病理学的所見および予後との関連について比較検討し、その組み合わせによる新しい胃癌の生物学的悪性度の客観的評価法の可能性を明らかにした。また、基底膜構成成分であるlamininとtype IV collagen、および癌抑制遺伝子であるp53とnm23の免疫組織染色所見と胃癌の腫瘍形態および予後との関連について同様検討し、従来の組織学的悪性度の評価に加え比較的容易に胃癌の生物学的悪性度の把握が可能であることを明らかにした。これらの研究結果は、腫瘍外科学の向上と縮小手術を前提とした癌患者のquality of lifeの向上に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

各種免疫組織染色所見から評価した胃癌の生物学的悪性度と予後に関する臨床的研究

第1編 癌細胞内核DNA量とProliferating Cell Nuclear Antigen標識率からの検討

岐阜大医紀 43(4): 459~468, 1995

第2編 腫瘍形態学的特徴および予後とlaminin, type IV collagen, p53, nm23免疫組織染色所見との関連

岐阜大医紀 43(4): 469~479, 1995