

氏名 (本籍)	奥野 充 (岐阜県)
学位の種類	博士 (医学)
学位授与番号	甲第 1022 号
学位授与日付	平成 28 年 3 月 25 日
学位授与要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	The significance of phosphorylated heat shock protein 27 on the prognosis of pancreatic cancer
審査委員	(主査) 教授 吉田 和 弘 (副査) 教授 清島 満 教授 武内 康 雄

論文内容の要旨

膵癌は、診断時においてすでに進行した病期であることが多く、外科的切除が可能な症例は全体の 10-15%程度に過ぎない。そのため、膵癌の治療において化学療法は非常に重要な役割を占めており、特にジェムシタビン (Gemcitabine: GEM) は、膵癌化学療法における key drug の一つである。Heat shock protein 27 (HSP27) は、熱や物理的刺激などのストレス負荷によって組織・細胞に誘導されるが、我々はこれまでに、膵癌に対する GEM の抗腫瘍効果においてリン酸化 HSP27 (phosphorylated HSP27: p-HSP27) が重要な役割を果たしていることを報告してきた。具体的には、GEM は p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) を活性化し、MAPK activated protein kinase 2 と HSP27 のリン酸化を誘導することで、膵癌細胞の増殖を抑制することを明らかにした。しかしながら、膵癌患者における HSP27 発現および p-HSP27 レベルの臨床的意義は十分に検討されていない。

超音波内視鏡下穿刺吸引術 (Endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration: EUS-FNA) は、膵癌の組織採取および病理診断において有用性の高い検査手技である。今回我々は、切除不能進行膵癌に対し GEM を投与した症例の、EUS-FNA 膵癌組織検体 (診断時) における p-HSP27 レベルを免疫組織学的に評価し患者臨床情報と比較検討することで、p-HSP27 レベルの臨床的意義、特に予後に及ぼす影響について解析を行った。

【対象と方法】

対象は 2004 年 9 月から 2011 年 10 月までに、岐阜大学医学部附属病院にて EUS-FNA によって膵癌と診断され、GEM による化学療法を受けた 49 例 (男性 27 例, 女性 22 例)。年齢中央値は 68 歳 (range: 31-86 歳)。膵癌の進展は、局所進行例 22 例, 遠隔転移例 27 例。組織分化型は、高分化型腺癌 19 例, 中分化型腺癌 19 例, 低分化型腺癌 11 例。GEM に対する治療効果は、Partial response (PR) 4 例, Stable disease (SD) 13 例, Progression disease (PD) 32 例であった。

診断時に得られた膵癌組織検体に対し、抗 HSP27 抗体および抗 p-HSP27 抗体を用いて免疫組織学的検討を行い、それぞれ以下の方法で定量化した。HSP27 expression level score: 膵癌組織中の HSP27 発現を免疫染色にて確認し、その染色濃度で 4 段階に分類した {0 (染色されず) ~+3 (強染色)}。さらに、全膵癌組織のうち、各免染濃度が占める膵癌組織の面積割合 (%) と対応する免染濃度の数値 (0~+3) の積の総和を HSP27 expression level score (0~300) とし定量化した。p-HSP27 ratio: 全膵癌組織のうち、p-HSP27 の免疫染色が陽性であった面積割合 (%) を p-HSP27 ratio (0~100%) とし定量化した。全ての免疫組織学的評価は、臨床情報を提供されていない病理医によって行われた。

【結果】

HSP27 の発現は全 49 例に確認された。HSP27 expression level score と遠隔転移の有無, 膵癌組織型, 化学療法効果との関連について検討したところ, SD 症例の方が PD 症例よりも HSP27 expression level score が高い傾向にあったが ($P = 0.0541$), いずれの項目においても有意な相関は認められなかった。

p-HSP27 は, 47 例 (96%) で確認された。p-HSP27 ratio と遠隔転移の有無, 膵癌組織型, 化学療法効果との関連について検討したところ, 局所進行例よりも遠隔転移例において, p-HSP27 ratio は有意に低いことが明らかになった ($P = 0.0398$)。

ROC 曲線を用いて p-HSP27 ratio の cut-off 値を設定し, p-HSP27 ratio が 76%未満の症例を低値群として以下の解析を行った。生存期間に関して検討を行うと, 単変量解析では男性, p-HSP27 ratio 低値 {平均生存期間: 低値群 205 (11 - 651) 日, 高値群 275 (110 - 790) 日; $P = 0.0158$ }, 遠隔転移有り, 低分化型腺癌, 化学療法における PD 症例が, 有意な予後不良因子であった。単変量解析の結果をもとに, Cox 比例ハザード分析を用いて多変量解析を行ったところ, 最終的に p-HSP27 ratio 低値 (ハザード比 = 2.135, 95% confidence interval = 1.089 - 4.523; $P = 0.0265$) と低分化型腺癌が, 予後不良因子であることが判明した。

【考察】

膵癌診療において, 病期や予後を適切に評価することは非常に重要である。HSP27 および p-HSP27 は, 癌診療における新規 biomarker として注目されている。本研究結果より, 診断時の EUS-FNA 採取膵癌組織検体における p-HSP27 レベルの程度が, 遠隔転移の有無および患者の予後に深く関与していることが明らかになった。p-HSP27 高レベル群において, 低レベル群よりも予後が良好であった理由の一つとして, 遠隔転移例では p-HSP27 レベルが低かったことが挙げられる。また, p-HSP27 は膵癌細胞における細胞増殖抑制に関連していることから, p-HSP27 レベルが高いほど化学療法 (GEM の投与) によって腫瘍抑制効果が得られていた可能性がある。一方で, 遠隔転移症例において p-HSP27 レベルが低かった科学的根拠は解明されておらず, 今後の研究で検証する必要があると考えられた。

【結論】

化学療法前の膵癌組織検体における p-HSP27 レベルを測定することにより, 膵癌患者の予後予測が可能であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

申請者 奥野 充は, EUS-FNA を用いて採取した治療開始前の膵癌組織検体における p-HSP27 レベルと患者臨床所見の関連を解析し, p-HSP27 レベルが遠隔転移例において局所進行例よりも有意に低く, また p-HSP27 低レベルは膵癌患者の予後不良因子であることを明らかにした。膵癌組織における p-HSP27 レベルの臨床的意義を初めて明らかにした本研究結果は, 予後不良な膵癌の治療戦略を決定する上で重要であり, 消化器病態学, 臨床腫瘍学の進歩に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

Mitsuru Okuno, Ichiro Yasuda, Seiji Adachi, Masanori Nakashima, Junji Kawaguchi, Shinpei Doi, Takuji Iwashita, Yoshinobu Hirose, Osamu Kozawa, Naoki Yoshimi, Masahito Shimizu, Hisataka Moriwaki : The significance of phosphorylated heat shock protein 27 on the prognosis of pancreatic cancer

Oncotarget, doi:10.18632/oncotarget.7424 (2016).