HamaMed-Repository
浜松医科大学学術機関リポジトリ
浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

Survivin expression correlates with tumor size, histological grade and Ki-67 expression in head and neck squamous cell carcinomas

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 東, 尊秀 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1179

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第　３２６号	学位授与年月日	平成１３年　３月２７日
氏　　名	東　　尊　秀		
論文題目	Survivin expression correlates with tumor size, histological grade and Ki-67 expression in head and neck squamous cell carcinomas (頭頸部癌におけるサーバイビン発現は、腫瘍のサイズ、組織学的悪性度、Ki-67 発現と相関した)		

博士(医学)　東　尊秀

論文題目

Survivin expression correlates with tumor size, histological grade and Ki-67 expression in head and neck squamous cell carcinomas

(頭頸部癌におけるサーバイビン発現は、腫瘍のサイズ、組織学的悪性度、Ki-67発現と相関した)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

アポトーシスはプログラムされた細胞の死である。それは生体の発達や分化、ホメオスターシスに貢献している。アポトーシスの異常な抑制は腫瘍の発生、増殖、化学療法抵抗性に重要な役割をはたしている。サーバイビンはアポトーシス抑制因子のひとつとして、1997年、Ambrosiniらにより同定された細胞質タンパクである。また、その機能はアポトーシスの抑制のみではなく、細胞周期の調節であることも報告された。サーバイビンは胎生期に発現しているのであるが、最終的に分化した大人の組織では認められない。重要なことは、サーバイビンは多くの人の癌で高発現していることである。これまでのいくつかの報告は、サーバイビンの発現は予後予測の因子として有用であると結論している。今回我々は、まだ報告のない頭頸部癌領域においてサーバイビン発現の確認と、臨床病理的因子との相関について検討した。

〔患者ならびに方法〕

浜松医科大学医学部附属病院耳鼻咽喉科において、根治的外科手術を受けた患者59例の外科切除標本より、RT-PCR法、免疫組織学的染色法を用いて発現の確認を行った。RT-PCR法によって得られた結果により、高発現群と低発現群の2群に分けて、年齢、性、腫瘍のサイズ(T分類)、リンパ節転移の有無、ステージ分類、病理学的悪性度、再発の有無、生存率、免疫組織学的染色法によるp53発現、血管内被細胞増殖因子(VEGF)発現、Ki-67発現との相関を統計学的に検討した。統計学的分析は、サーバイビン発現と臨床病理的因子との相関に関してはx^2検定を、生存率に関しては、カプランマイヤー法を用いlogrank検定を行った。

〔結果〕

RT-PCR法によるサーバイビンの発現と免疫組織学的染色法によるサーバイビンの発現は有意に相関した(p=0.004)。サーバイビン高発現は59例中30例(50.8%)に、部位別では、中咽頭癌4例(80%)、下咽頭癌4例(67%)、喉頭癌9例(56%)、上顎癌6例(50%)、口腔癌7例(35%)に認められた。部位別の発現には統計学的有意差は認められなかった。RT-PCR法によるサーバイビンの発現は、T分類(p=0.027)、組織学的悪性度(p=0.049)、Ki-67発現(p=0.025)と相関したが、年齢、性、リンパ節転移の有無、ステージ分類、再発の有無、p53発現、VEGF発現とは相関しなかった。2年無病生存率は両者間で有意差を認めなかった。

〔考察〕

RT-PCR法によるサーバイビンの発現はT分類、組織学的グレード、Ki-67発現と相関した。それぞれの

腫瘍細胞は増殖するかアポトーシスにより死んでいる。腫瘍の増大は増殖細胞数がアポトーシス細胞数を上回った結果である。RT-PCR法によるサーバイビンの発現が腫瘍サイズと相関したことはこれと一致する。組織学的悪性度は高分化、中分化、低分化扁平上皮癌にわけられる。これらのなかで低分化扁平上皮癌が胎生期の状態に近いといえる。サーバイビンは胎生期に発現しているので、低分化扁平上皮癌でのサーバイビン高発現は、サーバイビン遺伝子の転写活性のメカニズムと一致することが示唆される。Ki-67は細胞周期、腫瘍増殖のマーカーである。RT-PCR法によるサーバイビンの発現がKi-67発現と相関したことは、腫瘍の増大を反映している。2年無病生存率はサーバイビン高発現群と低発現群の間に有意な相関は認められなかった。これまでのいくつかの報告は、サーバイビンの発現は予後予測因子になることを示している。この結果の違いは、頭頚部扁平上皮癌が不均一な集団から成り立っていることによることが考えられる。頭頚部扁平上皮癌はそれぞれの部位と組織型で生物学的活性が違っている。他の理由としては分析患者の数が少なかったこと、観察期間が短かったことが考えられる。

〔結論〕

頭頚部扁平上皮癌において、RT-PCR法と免疫組織学的染色法にてサーバイビンの発現を確認した。RT-PCR法によるサーバイビンの発現は腫瘍サイズ、組織学的悪性度、Ki-67発現と相関した。サーバイビンの発現は腫瘍増殖を反映しており、診断上のパラメーターになることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

アポトーシス阻害タンパク質(inhibitor of apoptosis; IAP)は、はじめバキュロウイルスで発見され、BIR(baculovirus IAP repeat)と呼ばれる様々なタンパク質に結合するドメインとZnフィンガードメインの一種RINGドメインからなる。サーバイビンは、こうした典型的なIAPと異なりRINGフィンガーを持たないBIRタンパク質であるが、NIAPやBRUCE(別名apollon)と共に広義にはこれらBIRタンパク質もIAPと呼ばれている。サーバイビンのアポトーシス抑制機序としては、他のIAPと同様カスパーゼ(特にカスパーゼ-3、-7)に直接結合してその活性を抑制すると考えられている。また、サーバイビンはcdk4に結合することにより、プロカスパーゼ-3とp21の複合体形成を促すことにより、カスパーゼ-3の活性を抑制するとの報告もある。さらに、サーバイビンの基質はアポトーシス調節因子だけでなく、細胞分裂に関与する因子をも認識することが示唆されている。このサーバイビンは胎生期に発現しているが、成人の組織では認められない。しかし、興味あることに、サーバイビンは様々な癌細胞で高発現していることが確認され、幾つかの癌では予後予測因子になりうることが示唆されている。そこで、申請者らは未だ報告の無い頭頚部癌におけるサーバイビンの発現の検討と、臨床病理的因子との相関について検討した。得られた主な結果は以下の通りである。

(1)サーバイビンmRNAの発現：59例の頭頚部癌について半定量的RT-PCRを行い、サーバイビンmRNAの発現を検討したところ、高発現は51%、低発現は49%に認められた。部位別での高発現の割合は中咽頭癌で4/5例(80%)、下咽頭癌4/6例(67%)、喉頭癌9/16例(56%)、上顎癌6/12例(50%)、口腔癌7/20例(35%)であった。(2)免疫組織化学的染色：サーバイビンの高発現は27/55例(49%)に認められ、低発現は28/55例(51%)に認められた。この免疫組織化学的染色の結果はRT-PCR法の結果と有意に相関した(p=0.004)。p53の発現は29/59例(49%)、VGEFの発現は35/59例(59%)、Ki-67の発現は27/59例(46%)に認められた。(3)サーバイビンと臨床病理的因子との関連性：サーバイビンの高発現(RT-PCR)はT分類(p=

0.027)、組織学的分化度(p=0.049)、Ki-67発現(p=0.025)と相関を示したが、他の年齢、性、リンパ節転移の有無、ステージ分類、再発の有無、p53発現、VEGF発現とは相関しなかった。また、2年無病生存率もサーバイビン高発現群と低発現群で有意差を認めなかった。

以上より、申請者らは頭頸部扁平上皮癌におけるサーバイビンの発現は組織学的低分化および腫瘍増殖能を反映しており、診断上のパラメーターとなり得ることを示唆した。また、サーバイビン発現腫瘍はtaxol、etoposideのようなアポトーシスを誘導する抗癌剤に耐性を示すことから、治療上のパラメーターともなり得ることを示唆した。

審査委員会では、多くの頭頸部癌症例を用いて未だ検討されていないサーバイビンの発現に関し、mRNAおよびタンパク質レベルで検討し、他の臨床病理的因子との関連を詳細に検討した点を高く評価した。

以上の研究に対し、審査委員会では以下の質疑を行った。

1) RT-PCR法および免疫組織学的染色法によって検出したサーバイビンを高発現、低発現と分類した基準の根拠は
2) 免疫組織学的染色法で用いた抗体により検出率に差は認めなかったか
3) 良性腫瘍、前癌病変でサーバイビン陽性のものは無かったか
4) 腫瘍隣接組織でサーバイビン陽性になるものは無かったか
5) 核内にサーバイビンは検出されなかったか
6) 生検時のサンプルは検討したか
7) RT-PCRに用いた両プライマーはサーバイビン遺伝子のイントロンを挟むか
8) サーバイビン発現が予後と相関しなかった理由
9) 腫瘍内血管にサーバイビンは発現していなかったか
10) 担癌患者でサーバイビンに対する抗体は検出されるか
11) サーバイビン発現と腫瘍の大きさが相関した理由は
12) サーバイビンを発現する腫瘍がtaxolのようにアポトーシスを誘導する抗癌剤に耐性を示すことは臨床的に確認されているか

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で判定した。

論文審査担当者　主査　小出幸夫
副査　橋本賢二　副査　三浦克敏