

	いと い とし ゆき
氏 名	糸 井 俊 之
学 位	博 士 (医学)
学位記番号	新大院博(医)第42号
学位授与の日付	平成17年 3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Impact of frequent Bcl-2 expression on better prognosis in renal cell carcinoma patients (腎細胞癌症例における Bcl-2 蛋白発現と予後との相関)
論文審査委員	主査 教授 木 南 凌 副査 教授 高 橋 公 太 副査 教授 内 藤 眞

博士論文の要旨

腫瘍細胞では、細胞死の機構に変化が見られることが知られている。とくにアポトーシスに抑制的な分子の発現や、促進分子の欠如が全体として腫瘍細胞がアポトーシスとなることを妨げ、結果として細胞数の増加(=腫瘍の増大)を招いている例が多い。このうち、よく知られているものがアポトーシス誘導分子でもある p53 の異常であり、約60%以上の腫瘍でその遺伝子異常が知られている。また、bcl-2 は当初、血液腫瘍で同定された遺伝子であるが、この遺伝子産物は強力な抗アポトーシス作用があることが明らかになった。

これまでに我々は腎細胞癌症例検体において高頻度に Bcl-2 蛋白の発現があること、また p53 遺伝子の変異はまれであることを報告した(Int. J. Cancer 66:322-325,1996)。しかし Bcl-2 蛋白の発現と臨床病理的特徴や予後との関連は明らかではなかった。そこで今回我々は 101 例の腎細胞癌症例検体で Bcl-2 蛋白の発現を検出し、その役割について検討した。加えて Caspase-3 と p53 蛋白の発現、また MIB-1 染色による proliferation index (PI)、terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick end labeling (TUNEL) 法による apoptotic index (AI)についても調べた。

Bcl-2 蛋白の発現は 101 例中 72 例 (71.3%)に認めた。Bcl-2 蛋白の発現は PI、AI と逆相関を示した ($p < 0.0001$ 、 $p = 0.0074$)。Bcl-2 陽性例は明らかに予後良好であり($p = 0.0014$)、低い組織学的悪性度や小さい腫瘍(低い T-stage)で高率な発現を認めた($p = 0.0020$ 、 $p = 0.0301$)。予後と各因子との関係を検討すると、単変量解析で Bcl-2、stage、grade、AI、PI で有意差を認めた。これら 5 因子で多変量解析を行うと stage、grade、PI が独立した予後因子であった($p = 0.0004$ 、 $p = 0.0118$ 、 $p = 0.0012$)。しかし手術時に転移を認めなかった 73 症例において多変量解析を行うと Bcl-2 のみが独立因子であった($p = 0.0487$)。

前述のごとく Bcl-2 は抗アポトーシス分子として知られる癌遺伝子であり、一般的には Bcl-2 の高発現は腫瘍のアポトーシス抵抗性を助長し、より高い生物学的悪性度を持つと理解できる。事実、多くの癌種で Bcl-2 蛋白の発現は予後不良因子とされている。しかし、

今回の検討では Bcl-2 陽性例は陰性例に対し予後良好であった。さらに手術時に転移のなかった症例においては Bcl-2 陽性例に癌死例は存在せず、多変量解析にて Bcl-2 のみが独立因子であった。この結果から Bcl-2 が発現していない腫瘍では高い細胞増殖能を持つことが示唆され、逆に、Bcl-2 陽性腫瘍は緩徐な増殖をするものと考えられる。また、化学療法や放射線治療は腫瘍細胞の増殖を妨げアポトーシスを誘導することで治療効果を期待するものであるが、高頻度な Bcl-2 の発現が、これらの治療に対し抵抗性であるという腎細胞癌の特性の原因かもしれない。

結論として、腎細胞癌症例において（特に手術時に転移のない症例において）、Bcl-2 蛋白の発現は予後を予測する新しい因子として極めて有用であり、今後、各種治療法の適切な選択に寄与するものと考えられた。

審査結果の要旨

アポトーシスは発がん過程および腫瘍細胞の示す性質と密接に関連する。一般的には、アポトーシスに抑制的な分子の発現は低下し、アポトーシス促進分子は欠如する。しかし、腎細胞癌では逆の現象が見られ、アポトーシス抑制分子である Bcl-2 の発現が高頻度に観察されることを申請者らは発見し、報告している。また、Bcl-2 発現腎細胞癌は予後のよいことも示している。これらの結果は興味深い。その解釈は簡単ではないが、Bcl-2 発現はアポトーシス抑制とともに細胞増殖の抑制作用のあることが分かっているが、この増殖抑制作用が理由ではないかと申請者は説明している。実際、本論文の中でも、それを支持する結果を示している。

論文要旨の詳細は省略するが、101 例の腎細胞癌症例検体で Bcl-2 蛋白の発現を検討している。さらに、Caspase-3 と p53 蛋白の発現、また MIB-1 染色による proliferation index (PI)、terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick end labeling (TUNEL) 法による apoptotic index (AI) についても調べている。結論として、腎細胞癌症例において（特に手術時に転移のない症例において）、Bcl-2 蛋白の発現は予後を予測する新しい因子として極めて有用であり、今後、各種治療法の適切な選択に寄与するものだと、申請者は主張している。

以上の結果を示したところに、博士論文としての価値を認める。