柴田良仁学位論文内容の要旨

主　論　文

Bcl-2 Protein Expression Correlates with Better Prognosis in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer

進行非小細胞肺癌患者において Bcl-2 蛋白の発現は良好な予後に関係している

柴田良仁、日高重和、田川　泰、永安　武

Anticancer Research 24 巻 3B 号　1925-1928　2004 年

長崎大学大学院医学研究科外科系専攻
（指導教授：永安　武）

【緒　言】

アポトーシスは腫瘍形成において重要な働きを持つ。癌抑制遺伝子 p53 はアポトーシスを誘導するが、変異型 p53 遺伝子はアポトーシスを抑制し細胞増殖を促す。多くのヒト癌において p53 遺伝子の変異は認められている。Bcl-2 は p53 が誘導するアポトーシスを抑制する遺伝子である。p53 の発現、Bcl-2 の発現、アポトーシス、非小細胞肺癌(NSCLC)患者の予後との関連の報告はいくつかあるが、未だに意見の一致はない。そこで p53 発現、Bcl-2 発現、臨床病理因子、NSCLS 患者の予後との関連を検討した。

【対象と方法】

対象は、1991 年から 1995 年まで長崎大学附属病院で手術施行した 120 人の NSCLC 患者。扁平上皮癌 54 例、腺癌 66 例。男性 87 人、女性 33 人、平均年齢 68 歳。TNM 分類では、stage Ⅰ A 27、stage Ⅰ B 42、stage Ⅱ A ３、stage Ⅱ B 19、stage ⅢA 29。観察期間は 38.2 ヶ月。

【免疫組織染色】

免疫組織染色は LSAB 法で行った。判定は任意に選んだ 10 視野において各視野で腫瘍細胞を 100 個ずつ計 1000 個をカウントし、p53 は染色陽性腫瘍細胞が 50%以上のとき陽性と判断した。Bcl-2 は染色陽性腫瘍細胞数が 10%以上を陽性とした。

【統計学的分析】

臨床病理学的因子、p53、Bcl-2 の発現における関連性を χ^2test、Fisher's exact test で検定した。生存率は Kaplan-Meier 法で算出し、有意差検定は Logrank 法で行った。予後因子の解析は Cox ハザードモデルを用いた。統計学的有意差の評価は危険率 0.05 未満を有意差ありとした。

【結　果】

免疫染色の結果は、p53 陽性は 71 例（59.2%）、Bcl-2 陽性は 35 例(29.1%)。Bcl-2 の発現は、扁平上皮癌 54 例中 24 例(44.4%)で腺癌（66 例中 11 例、16.6%）より有意に多かった($p<0.05$)。リンパ節転移陽性症例と男性では有意に Bcl-2 を発現していた($p<0.05$,$p<0.05$,respectively)。p 53 の発現と臨床病理因子には関連性はなく、p53 と Bcl-2 の発現にも関連性はなかった。

単変量解析では、tumor stage(T1 vs. T2-3;$p=0.037$)と nodal status(N0 vs. N1-2; $p=0.015$)は予後に関連していたが、p53、Bcl-2 の発現はいずれも NSCLC の患者の生存率と関係はなかった。Cox ハザードモデルでは、性、N status、Bcl-2 発現が独立した予後因子であった($P=0.045$, $p=0.002$, $p=0.035$,respectively)。Advanced stage で Bcl-2 が有意な予後因子であるか検討したが、surgical stageⅢ患者では生存率と Bcl-2 の発現は有意な関連性を認めた。Advanced stage tumors(T2/3)またはリンパ節転移陽性症例(N1/2)では Bcl-2 陽性のときが予後は良好であった($p=0.014$, and 0.008, respectively)。

【考　察】

今回の検討で NSCLC 患者の生存率の多変量解析では Bcl-2 の発現は良好な予後因子であったが、現在のところ Bcl-2 の発現が NSCLC の予後因子という点で意見が分かれている。我々の生存率の単変量解析では、Bcl-2 の発現と予後には有意な関連性は認めなかった。よって NSCLC 患者の異なる背景因子がこのような結果に影響していることが示唆された。さらに、免疫染色に用いた抗体や染色陽性判定基準が異なるこ

と、また検体の腫瘍が不均一であったことがこのような異なる結果をもたらしたと考えられる。最近、Bcl-2 陽性腫瘍では Bcl-2 陰性腫瘍より有意に予後が良好であるという meta-analysis がなされた。これは NSCLC 患者で Bcl-2 の発現は重要な予後因子であることを支持する。

今回の検討でリンパ節転移陽性患者と T2/3 stage 患者において Bcl-2 の発現は良好な予後と有意に関連性があった。このような結果は、アポトーシスを阻害するという Bcl-2 蛋白の役割に混乱を招くようだが、advanced stage NSCLC 患者の予後に影響を及ぼす Bcl-2 の役割は明らかではない。アポトーシスはアポトーシス因子と抗アポトーシス因子のバランスで成り立っている。よって、患者の予後には他のいろんな因子が関与しており、NSCLC 患者の予後における Bcl-2 の役割を明らかにするには更なる解析が必要である。