

近藤正道 学位論文要旨

主論文

**Correlation between Angiogenesis and p53 Expression in Lung
Adenocarcinoma of Young Patients**

若年者の肺腺癌における p53 発現と血管新生の相関

近藤正道、永安 武、日高重和、土谷智史、竹下浩明、安武 亨、矢野 洋、
南 寛行、岩崎啓介

The Tohoku Journal of Experimental medicine

長崎大学大学院医学研究科外科系専攻
(指導教授：永安 武 教授)

【緒 言】

肺癌は通常 60 歳代以降に発症し、40 歳未満の若年者での発症は稀である。諸家の報告では、若年者肺癌では女性の頻度が増し、腺癌が多い傾向にあり、また外科的に切除された患者は予後に差はないとされる一方で、発見時には進行しているものが多く予後不良であるとの報告もなされており、その生物学的な特徴を基盤とした病態は明らかではない。p53 遺伝子は種々の癌種において発生や進行に重要な役割を持ち、野生型の遺伝子の欠失や変異は腫瘍の血管新生に関係すると報告されている。Vascular endothelial growth factor(VEGF)は血管新生に最も重要なサイトカインであり、内皮細胞の増殖、分化、移動、管状形成に関与し、さらに種々の癌種での産生も証明されている。CD34 は骨髄前駆細胞と血管内皮細胞の細胞表面に存在する蛋白質であり、胃癌や大腸癌の血行性転移に関係すると報告されている。今回の研究は、若年者の肺腺癌における p53 蛋白と血管新生の関連を明らかにするために、p53、VEGF、CD34、及び増殖能の指標である proliferating nuclear cell antigen(PCNA)について免疫組織学的に検討した。

【対象と方法】

1977～1996 年に長崎大学第一外科と佐世保市立総合病院で外科的に切除された 40 歳未満の若年者肺腺癌 20 例を対象とし、無作為抽出した 60 歳以上の肺腺癌 45 例と臨床病理学的に比較検討した。また両群のパラフィン包埋ブロックより 5 μ m の切片を作成し、免疫染色を行った。抗 p53 抗体には DO-7 を用い、染色率 20%以上を p53 陽性とした。抗 VEGF

抗体には JH121 を用い、染色率を計測した。抗 CD34 抗体には NCL-END を用い、腫瘍内の微小血管数を計測した。抗 PCNA 抗体には PC-10 を用い、染色率を計測した。以上の免疫染色の結果を両群間で統計学的に比較検討した。

【結 果】

若年者群では女性の頻度が高く、腫瘍の分化度は低かった。免疫染色では、P53 陽性の割合は若年者群では 30%で、高齢者群の 60%より有意に低かった。VEGF 陽性率は両群間で差は認めず、また p53 陽性例における VEGF 陽性率の上昇度も両群間で同様であった。腫瘍内血管数は若年者群で 91.3 ± 19.9 と高齢者群の 77.2 ± 18.8 より有意に多く、また若年者の p53 陽性例では 108.8 ± 15.3 と著明に増加していたが、高齢者群では増加は認めなかった。さらに若年者の p53 陽性例では PCNA 陽性率が 56.9 ± 11.4 と著明に上昇していたが、高齢者では有意な上昇は認めなかった。VEGF と腫瘍内血管数は若年者群で正の相関を示したが、高齢者群では相関が見られなかった。PCNA 陽性率は両群とも腫瘍内血管数と正の相関を示した。若年者群における p53 陽性例のうち VEGF 陽性率が上昇していた症例で予後不良の傾向にあった。

【考 察】

若年者肺癌の病態についての詳しい解析は報告されていない。今回我々は若年者の肺癌に的を絞って検討を行った。若年者群では p53 の陽性率は低く、p53 の発癌への関与は高齢者群より少ないと考えられたが、加齢による細胞老化の観点からは、p53 の欠失の代償として p16 の活性化があるとすれば高齢者群の肺癌の増殖能の抑制と高分化度に寄与して、両群間の相違となっている可能性がある。

今回の我々の血管新生の検討では、p53 発現による VEGF 発現の上昇は両群ともに認められたが、両群間で VEGF の上昇度には差がなく、肺癌における p53 発現による VEGF 発現上昇の機能は両群間で同様であると考えられる。しかし、抗 CD34 抗体で認識される腫瘍内血管数は若年者群で有意に多く、さらに p53 発現によって若年者肺癌の腫瘍内血管数は著明に上昇していた。また若年者群でのみ VEGF 陽性率と腫瘍内血管数は正の相関が認められた。CD34 は内皮細胞と骨髄前駆細胞の細胞膜表面に存在するため、若年者群では腫瘍の VEGF 発現に反応して、既存の血管からの微小血管の伸長や骨髄由来の血管内皮前駆細胞による微小血管形成といった生態側の活発な血管新生能が、腫瘍内血管数の増加に関与するものと考えられた。両群において腫瘍内血管数と PCNA 陽性率が正の相関を示し、特に若年者群では p53 発現による PCNA 陽性率の増加も有意に認められた。臨床的に若年者群において、p53 陽性で VEGF が上昇していた症例は予後不良の傾向にあり、p53 発現と血管新生の強い相関が若年者肺癌の予後に影響する生物学的な特徴のひとつであると考えられた。