(68)

氏名(生年月日)　今野宗一（コンノ ソウイチ）
本　　籍
学位の種類　博士（医学）
学位授与の番号　乙第2135号
学位授与の日付　平成14年3月15日
学位授与の要件　学位規則第4条第2項該当（博士の学位論文提出者）
学位論文題目　**Clinicopathological and prognostic significance of thymidine phosphorylase and proliferating cell nuclear antigen in gastric carcinoma（胃癌組織における Thymidine Phosphorylase と PCNA の臨床病理学的諸因子，予後との関連についての研究**
論文審査委員　（主査）教授　高崎　健
（副査）教授　亀岡　信悟，小田　秀明

論文内容の要旨

〔目的〕

Thymidine phosphorylase (TP) は，腫瘍組織に多く存在して，pyrimidine nucleoside 代謝に関与し，血管新生に関わる酵素である．また，胃癌の悪性度との関連についても注目されている．われわれは，細胞増殖活性の指標である proliferating cell nuclear antigen (PCNA) 標識率とともに TP 発現が胃癌の臨床病理学的諸因子，予後との関連について検討した．

〔対象および方法〕

対象は，1986年から92年の当科における治癒切除胃癌116例（stage I 42例，II 28例，III 46例）である．パラフィン包埋切片を用い，免疫組織染色（ABC法）を行った．TP の発現は抗 TP 抗体（TMA-1）を用い，400倍の強拡大で，癌細胞200個を数え，染色された癌細胞数を測定して発現率5%以上を陽性，それ未満を陰性とした．細胞増殖活性は抗 PCNA 抗体（PC-10）を用い，TP と同様に，400倍で陽性細胞数を測定し，PCNA 標識率を算定し，PCNA 標識率50%以上を高値，それ未満を低値とした．

〔結果〕

TP 発現と臨床病理学的諸因子との関連をみると，年齢，性，組織型については，両群で差を認めなかった．深達度 t2，t3，リンパ節転移陽性，脈管侵襲陽性の症例が TP 陽性群で有意に高率であった．PCNA 標識率と臨床病理学的諸因子との関連では，深達度 t3，リンパ管侵襲陽性の症例が，PCNA 高値群で有意に高率であった．TP の発現と予後との関連についてみると，5年生存率は，over all で，TP 陽性群では48%で，陰性群の86%に比較して有意に不良であった．一方，PCNA 標識率では高値群で46%で，低値群の80%に比較して有意に不良であった．次に，これらが独立した予後因子であるか，多変量解析を行ってみると，p-value は，TP 0.002，リンパ節転移 0.030，PCNA 標識率 0.034，深達度 0.046 であり，ともに独立した予後因子であることがわかった．更に，TP 発現と PCNA 標識率の combination が予後の予見に関係するかを検討した．患者を次のカテゴリーに分類（TP 陽性/PCNA 高値例，TP 陽性/PCNA 低値例，TP 陰性/PCNA 高値例，TP 陰性/PCNA 低値例）し，予後をみると，TP 陽性/PCNA 高値例，TP 陰性/PCNA 低値例の5年生存率はそれぞれ24%，87%（$p<0.001$）と TP 陽性/PCNA 高値例の予後が最も不良であった．

〔考察と結論〕

今回われわれは胃癌組織における tymidine phosphorylase（TP）の発現と PCNA 標識率に関し，臨床病理学的諸因子，予後との関連について検討した．TP は血管新生因子であり，TP 発現は深達度 t2，t3，リンパ節転移陽性，脈管侵襲陽性の症例で高率であり，TP 発現陽性例の予後は不良であった．また細胞増殖活性の指標とされる PCNA 標識率では，深達度 t3，リンパ

管侵襲陽性の症例で高値を示し，その予後は不良であった．さらにTP発現とPCNA標識率のcombinationで予後をみるとTP陽性/PCNA高値例の予後が最も不良であり，より良い予後の指標となることが明らかになった．

論 文 審 査 の 要 旨

癌腫に対する治療予後に関して，もっぱら病理組織学的所見での検討が行われてきていたが，必ずしも関連が認められない症例も多いため，別の指標が検討されてきている．本論文では細胞分裂に関連している因子としてのthymidine phosphorylaseとPCNAとの関連が検討された．これらの因子も病理学的進展度および予後に関連のある因子であることが明らかとなった．今後とも多くの因子が検討されて来ることにより，癌腫の本態がより明確になるものと思われる．

主論文公表誌

Clinicopathological and prognostic significance of thymidine phosphorylase and proliferating cell nuclear antigen in gastric carcinoma（胃癌組織におけるThymidine PhosphorylaseとPCNAの臨床病理学的諸因子，予後との関連についての研究）．

Cancer Letters Vol 166 103-111頁(2001年1月発行) 今野宗一，竹林勇二，相羽元彦，秋山伸一，小川健治

副論文公表誌

1) OK-432で誘導されるサイトカインについて—胃癌組織における検討—．Biotherapy 11(3)：381-383 (1997) 今野宗一，小川健治，勝部隆雄，三浦浩一，若杉慎司，梶原哲郎，竹林勇二，秋山伸一，愛甲 孝，土屋陽子
2) Clinicopathological and prognostic significance of thymidine phosphorylase expression in gastric carcinoma（胃癌組織におけるThymidine Phosphorylaseの臨床病理学的，予後との関連）．Anticancer Res 19: 4363-4368 (1999) Ogawa K, Konno S, Takebayashi Y, Miura K, Katsube T, Kajiwara T, Aiba M, Aikou T, Akiyama S
3) Effect of intratumoral OK-432 administration on thymidine phosphorylase expression in human gastric carcinoma（ヒト胃癌のThymidine PhosphorlyaseにおけるOK-432腫瘍内局注の影響について）．Anticancer Res 21: 1257-1262 (2001) Ogawa K, Konno S, Takebayashi Y, Murayama M, Shimakawa T, Katsube T, Naritaka Y, Kajiwara T, Aiba M, Akiyama S
4) Alpha-fetoprotein producing Barrett's esophageal adenocarcinoma: a case report（Alpha-Fetoprotein産生バレット食道癌の1例）．Anticancer Res 19: 4369-4374 (1999) Shimakawa T, Ogawa K, Naritaka Y, Wagatsuma Y, Katsube T, Hamaguchi K, Konno S, Aiba M, Kajiwara T
5) 5'-DFURの腫瘍選択的抗腫瘍効果に対するOK-432投与の意義について．Biotherapy 22 (14)：2095-2100 (1995) 小川健治，勝部隆男，今野宗一，三浦一浩，若杉慎司，渡辺俊明，島川 武，石川信也，成高義彦，矢川裕一，梶原哲郎，相羽元彦
6) 胃癌組織におけるMMP-2およびTIMP-2遺伝子の発現とリンパ節転移との関連について．癌の臨 44 (12)：1529-1534 (1998) 小川健治，三浦一浩，勝部隆男，今野宗一，野村芳樹，濱口佳奈子，斉藤正行，成高義彦，矢川裕一，梶原哲郎
7) 胃静脈瘤出血に対する緊急内視鏡硬化療法—とくにHistoacryl法の手技と臨床的有用性について—．東女医大誌 68 (11・12)：873-878 (1998) 成高義彦，小川健治，島川 武，我妻美久，野村芳樹，濱口佳奈子，村山 実，斉藤正行，今野宗一，勝部隆男，梶原哲郎