

Combined status of MUC1 mucin and surfactant apoprotein A expression can predict the outcome of patients with small-size lung adenocarcinoma

MUC1 mucin (MUC1)とSurfactant apoprotein A (SP-A)の発現パターンは小型原発性肺腺癌の予後を予測できる

堤田英明

【緒言】

肺癌は近年の医学の進歩にも関わらず、予後不良の疾患であり、死亡率1位の悪性腫瘍である。一方肺癌の中でも、腺癌は急速に増加傾向を示しているが、根治的切除術をされた3cm以下の小型腺癌症例において、再発や予後不良の経過をとる症例がある。この予後不良の経過をとる腺癌の予測は、肺癌の予後を改善するためにも非常に有用であると考えられる。

MUC1は消化管や、気道、生殖器などに発現する糖タンパク質であり、コアタンパク質としてセリン、スレオニンに富む反復配列ドメインを持ち、O-グリコシド結合でオリゴ糖が付加されている。現在までに様々な癌においてMUC1の発現が予後不良因子に関わっている事が報告されている。

SP-Aは肺胞において界面活性剤として作用するサーファクタントの一つであり、現在まで感染防御因子としての研究や、転移性肺癌と原発性肺腺癌の鑑別に有用である事が方向されてきたが、原発性肺腺癌におけるSP-Aの発現と予後との報告はない。

今回、小型原発性肺腺癌においてMUC1とSP-Aの発現を検討し、両者の発現パターンと、術後再発や予後との関連性を検討した。

【研究材料と方法】

1994年から2000年まで根治的切除を施行された3cm以下の原発性肺腺癌185例(男性:72例、女性:113例、平均年齢:66歳、中間観察期間:44ヶ月)において、MUC1とSP-Aの発現を免疫組織学的に検索し、0(0%)、1+(1-24%)、2+(25-49%)、3+(50-74%)、4+(75-100%)の5段階に評価し、無再発期間、生存期間との関連を検討した。

論文要旨

鹿児島大学

【研究結果ならびに考察】

MUC1は、1+:4例、2+:10例、3+:34例、4+:137例と全例に陽性であった。
SP-Aは、0:29例、1+:71例、2+:34例、3+:17例、4+:34例であった。
MUC1>SP-Aの発現パターンを示した140例中34例(24%)に術後再発が認められたが、一方、MUC1≤SP-Aの発現パターンを示した45例においては3例(7%)のみに再発が認められた($p<0.01$)。生存期間においてもMUC1>SP-A群が有意に予後不良であった($p<0.01$)。

【結論】

MUC1発現は様々な腺癌において予後不良因子であることが示唆されているが、原発性肺腺癌においては、MUC1とSP-Aの発現パターンの組み合わせが、術後再発や予後の推測に有用であることが判明した。

Histopathology 2004; 44(2): 147-55.

論文審査の要旨

報告番号	医研第 611 号	氏名	堤田 英明
審査委員	主査	秋山 伸一	
	副査	坂田 隆造	吉田 浩己

Combined status of MUC1 mucin and surfactant apoprotein A expression can predict the outcome of patients with small-size lung adenocarcinoma

MUC1 mucin (MUC1)とSurfactant apoprotein A (SP-A)の発現パターンは小型原発性肺腺癌の予後を予測できる

肺癌は近年の医学の進歩にも関わらず、予後不良の疾患で、死亡率1位の悪性腫瘍であり、肺癌の中でも、腺癌は急速に増加傾向を示している。根治的切除術をされた3cm以下の小型肺腺癌症例においても、術後再発や予後不良の経過をとる症例があり、このような経過をとる肺腺癌の再発や予後予測は、肺癌の予後を改善するためにも非常に有用であると考えられる。

本研究では、根治的切除を施行された185例の3cm以下の原発性肺腺癌(男性:72例、女性:113例、平均年齢:66歳、中間観察期間:44ヶ月)を対象にしている対象標本は、既採取病理検体から倫理審査のもとに選ばれている。ホルマリン固定パラフィン包埋された標本について、MUC1とSP-Aの発現をABC法により免疫組織学的に検索し、癌細胞の染色割合により、0(0%)、1+(0-24%)、2+(25-49%)、3+(50-74%)、4+(75-100%)の5段階に評価し、無再発期間、生存期間との関連を検討した。

本研究では以下の結果が得られた。

MUC1の発現は、1+:4例、2+:10例、3+:34例、4+:137例と全例に陽性であった。SP-Aの発現は、0:29例、1+:71例、2+:34例、3+:17例、4+:34例であった。MUC1>SP-Aの発現パターンを示した140例においては34例(24%)に術後再発が認められたが、MUC1≤SP-Aの発現パターンを示した45例においては3例(7%)にのみ再発が認められた(p<0.01)。生存曲線の検討においてもMUC1>SP-A群が有意に予後不良であった(p<0.01)。

これまで様々な腺癌においてMUC1の発現が予後不良因子であることが示されてきたが、本論文は、原発性肺腺癌においては、MUC1とSP-Aの発現パターンの組み合わせが、術後再発や予後の推測に有用であることを明らかにしている。本研究は、悪性腫瘍の予後との関連が報告されていないSP-Aの発現を、MUC1の発現と組み合わせることにより、肺腺癌の悪性度を評価できることを新たに示したものであり、よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	医研第 611 号	氏名	堤田 英明
審査委員	主査	秋山 伸一	
	副査	坂田 隆造	吉田 浩己

主査および副査の3名は平成18年1月31日、学位請求者 堤田英明 に対して、論文内容について質疑応答を行うと共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1. 膵癌においてはMUC2の発現が予後と関係するという報告があるが、肺癌においてはMUC2の発現は認めないのか、また、予後には関係しないのか。

(答) MUC2の発現は、膵管内乳頭粘液性腫瘍において認められ、これまでに予後との関係を報告してきた。本研究の対象は原発性肺腺癌のmixed subtypesにあたるもので、MUC2の発現はmucinous componentに見られることがあるが、それ以外の組織型においては、その発現はまれである。肺癌においてはMUC2の発現が予後に影響するという結果は得られていない。

質問2. 免疫染色の評価には、腫瘍のどこの部分を用いたか。

(答) 腫瘍の最大断面にて評価を行った。

質問3. 生存曲線の5年目の生存率と、本文で示されている5生率に差がある様に見えるがこれは何故か。

(答) 予後観察期間が5年に達していないものがあつたため、生存曲線と、5生率に差がでた結果である。

質問4. SP-Aと再発は無関係との結果であるが、SP-AをMUC1と組み合わせた事の意義は何か。

(答) SP-Aの4段階評価と予後は無関係であったが、SP-Aの高発現群(3+以上)と低発現群(2+以下)に分類した場合、低発現群が予後不良であった。MUC1とSP-Aの関係については、現時点では直接的な関係は見いだされていないが、2つの因子を組み合わせることにより、より強い予後因子になりうる事が分かった。

質問5. MUC1の発現パターンは、細胞内に見られるのか、膜表面に見られるのか、またその評価は行ったか？

(答) MUC1の発現は正常細胞では、管腔面にそつた細胞膜表面に認められるが、腫瘍細胞においては細胞質内あるいは細胞膜全周に認めることもあつた。今回の研究では、いずれかの発現がみられた細胞は陽性として評価した。

質問6. SP-Aは正常肺にも存在し、また、肺線維症などにおけるSP-Aの発現増加がいわれているが、そのようなSP-Aの発現のバックグラウンドについては、評価の際に考慮したか。

(答) 今回の研究では、肺線維症などの因子は考慮しなかつた。今後の研究においては、これらの因子もバックグラウンドとして考慮してゆきたい。

質問7. 本研究の追跡期間において手術後の後療法なども変遷してきており、予後追跡において、これらの因子によるバイアスがかかる可能性があるのではないか。

(答) 本研究では、術後にリンパ節転移陽性症例に対して後療法を行っているものを含み、ご指摘のごとくバイアスのかかっている可能性があると考えられる。

質問8. これらの研究結果を踏まえて、実際の治療にどのように反映する事ができるのか。また、今後、Stage IAの症例に関してどのような治療を進めていくのか。

(答) 本研究の結果のみで、Stage IAでMUC1>SP-Aという予後不良因子をもつ症例に対して、術後の後療法を適用することは不可能であるが、経過観察をやや厳重にしてゆく事などは可能と思われる。今後のさらなるデータの蓄積が必要であるが、リンパ節郭清に制限のある内視鏡下手術の適応があるか否かの判断に応用できる可能性がある。

質問9. モノクローナルな腫瘍細胞の増殖からなるとされている癌は、均一であるはずなのに、MUC1やSP-Aなどの染色性が、どうして不均一になるのか。

(答) 個人的な考えになるかもしれないが、肺癌は不均一な腫瘍だと認識している。HE染色による組織形態からも、一つの腫瘍に異なる組織型が混在することが多く、そのことが免疫染色においても不均一な染色となる一因だと考えられる。また、腫瘍発生時には均一であっても、腫瘍の増殖に伴い形質に変化が起こる可能性もある。

質問10. 乳癌におけるエストロゲンレセプターの評価と同様に、免疫染色の評価として、発現陽性率に加えて、発現強度も考慮すべきではないか。

(答) 特にSP-Aに関しては、同じ発現グレードに分類されたものの中に、発現強度の違うものもある。客観的な評価法に関しては未だ解決すべき問題があるが、今後の研究においては、RT-PCR等の手法により、可能な限り客観的な手法を用いながら定量すべきだと思われる。

質問11. 術前にこれらの予後規定因子を評価することが可能か。

(答) 術前のTBLBの組織にてMUC1やSP-Aの発現を評価することは可能であるが、組織の一部のみの検索であり、限界があると考えられる。しかし、その他の因子の組み合わせをすることにより、診断時に予測可能なスコアリング法を見つけてゆく事を目標にしている。

質問12. 今回の肺癌の研究の中で、SP-Aの発現に注目したのは何故か。

(答) SP-Aはこれまで肺腺癌のマーカーとして報告されていた。今回の研究においては、MUC1とSP-A以外に数種のタンパク発現をも検討したが、それらの中でより予後に関係したものがMUC1とSP-Aの2つの因子であった。

質問13. 3cm以下の症例に限定したのは何故か。

(答) 肺癌は大きくなればなるほど腫瘍の不均一性が出現してくるので、できるかぎり均一な腫瘍での評価を行い、腫瘍の不均一性からもたらされるバイアスを減らすために小型の肺癌のみに特定して検討した。

以上の結果から、3名の審査員は本人が大学院博士課程修了者としての学力と識見を十分に具備しているものと判断し、博士（医学）の学位を与えるに足る資格をもつものと認めた。