

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 笹川 寿美

主論文 1編

Ki-67 labeling index as an independent prognostic factor in human esophageal squamous cell carcinoma.
Esophagus 9;195-202, 2012

審査結果の要旨

近年の手術手技や周手術期管理の進歩により、食道扁平上皮癌の手術成績は著しく改善しつつあるものの、進行癌においては未だ術後再発をきたす症例も多く存在するのが現状である。食道扁平上皮癌患者の予後を予測する上で、摘出標本における腫瘍細胞の増殖活性を把握することは極めて重要と考えられる。Ki-67 標識率は、種々の腫瘍細胞増殖活性を反映する指標として、臨床病理において広く用いられている。しかしながら、食道扁平上皮癌においては、未だその臨床病理学的意義・予後との関連について一定のコンセンサスが得られていない。

申請者は、食道扁平上皮癌における Ki-67 標識率の至適カットオフ値を設定し、臨床病理学的因子との関係・予後因子としての意義を検証することを目的に、当院において 1998 年から 2007 年までに根治切除が施行された術前未治療の食道扁平上皮癌症例 49 例の切除標本を avidin-biotin-peroxidase 法を用いて Ki-67 免疫組織化学により解析した。その結果、正常食道粘膜上皮においては、基底細胞層にのみ Ki-67 の発現が認められた。腫瘍組織内では Ki-67 標識率は 5.3%~55.9% と腫瘍間で大きく異なることが明らかになった。次に Ki-67 標識率と様々な臨床病理学的因子との関係について解析したところ、pN 因子において、Ki-67 標識率の平均値は pN0 症例で 27.4%、pN3 症例で 40.3%と、pN 因子の進行に伴い増加する傾向を認めた。また組織学的分化度に関しては、高分化型扁平上皮癌で 28.1%、低分化型扁平上皮癌で 31.6%と分化度の低下に伴い Ki-67 標識率が増加する傾向を認めた。5 年累積生存率は、Ki-67 標識率の増加に伴い不良となる傾向を認めた。Ki-67 標識率 35% をカットオフ値とし、症例を 2 群化したところ、5 年累積生存は 35%未満 82.9%、35%以上 35.7%で有意差を認めた。pN1-3 (pN 陽性) の割合は、Ki-67 標識率 35%以上の症例で 85.7%であり、Ki-67 標識率 35%未満の症例(48.6%)に比して有意に高値であった。さらに多変量解析では、pT 因子、pN 因子、Ki-67 標識率が独立した予後因子として抽出された。

Ki-67 抗原は、Go 期を除く細胞周期のすべての段階で発現することが知られている。Ki-67 抗体は増殖活性を示す細胞を識別する有効な手段として、臨床病理においても広く応用されている。食道扁平上皮癌における Ki-67 標識率と臨床病理学的因子との関係について、腫瘍径・pT 因子・リンパ管浸潤等の相関に言及した先行報告が存在するが、未だ一定の見解は得られていない。Ki-67 標識率と pN 因子との相関を示した今回の結果は、Ki-67 発現がリンパ節転移を含む食道扁平上皮癌の進展に関連しており、術後の治療方針を選択するための有用な指標となりえることを示唆している。

以上が本論文の要旨であるが、Ki-67 標識率はリンパ節転移度と相関すること、至適なカットオフ値を設定することにより食道扁平上皮癌の独立予後因子となることを明らかにした点で、医学上価値ある研究と認める。

平成 26 年 2 月 20 日

審査委員 教授 佐和 貞治 ㊟

審査委員 教授 松田 修 ㊟

審査委員 教授 加藤 則人 ㊟