氏　　名　庄司　剛（しょうじ　つよし）
学位の種類　博　士（医　学）
学位記番号　医博第2628号
学位授与の日付　平成15年5月23日
学位授与の要件　学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻　医学研究科外科系専攻
学位論文題目　Clinical Significance of p21 Expression in Non-Small-Cell Lung Cancer
（非小細胞肺癌におけるp21発現の臨床的意義）

論文調査委員　（主査）教授 野田　亮　教授 三嶋理晃　教授 和田洋巳

論文内容の要旨

p21/WAF1は細胞周期を制御するCdk（サイクリン依存性キナーゼ）を阻害し，細胞分裂を停止させる機能を有する分子量21kDaの蛋白である。細胞において，ストレス等の細胞分裂にとって都合の悪い状況が生じるとp21/WAF1が誘導され，細胞分裂をG1期やS期などで停止させる。このようなp21/WAF1による分裂抑制は，細胞の分化・癌化・アポトーシスの誘導に密接に関与し，またその発現にはp53依存性と非依存性の経路があることが実験的に証明されてきた。しかしながら，非小細胞肺癌を含む悪性腫瘍における，p21/WAF1の発現の臨床的意義については未だ明らかではない。そこで本研究において，非小細胞肺癌切除標本におけるp21/WAF1発現とp53・細胞増殖能，アポトーシス・予後との相関を検討し，その臨床的意義を検討した。

1985年から1990年までに京都大学呼吸器外科で切除された非小細胞肺癌症例233例（病理病期Ⅰ-ⅢA，男167例/女66例，平均年齢62才，扁平上皮癌84例，腺癌128例，大細胞癌13例，その他8例）を対象とし，ホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いてp21/WAF1の発現を免疫組織学的に検討した。腫瘍細胞の5％以上が染色された場合にp21/WAF1発現陽性と判定した。p53異常発現・増殖係数（PCNA陽性細胞割合）は免疫組織学的に検討し，アポトーシス細胞はTUNEL法で検討して腫瘍細胞1000個あたりのアポトーシス細胞の個数をアポトーシス係数とした。

p21/WAF1発現は全233例中120例（51.5%）で陽性であった。性別・組織型・腫瘍分化度・病理病期との間に有意な相関は認められなかった。また，p21/WAF1発現とp53異常発現・増殖係数・アポトーシス係数との間にも有意な相関は認められなかった。

p21/WAF1発現と予後との相関を検討すると，p21/WAF1発現陽性症例の5年生存率は73.8%，発現陰性症例の5年生存率60.7%と，p21/WAF1陽性症例は有意に予後良好であった。（$p=0.006$）。p21/WAF1発現と予後との関連を病理病期別に検討すると病理病期Ⅰ期症例およびⅡ期症例では，p21/WAF1発現陽性症例の方が有意に予後良好であった（5年生存率：Ⅰ期症例ではp21/WAF1陽性84.5%および陰性71.7%（$p=0.020$）；Ⅱ期症例ではp21/WAF1陽性82.5%および陰性51.6%（$p=0.038$）；ⅢA期症例ではp21/WAF1陽性40.9%および陰性44.8%（$p=0.972$））。このような単変量解析の結果は多変量解析にても確認され，p21/WAF1発現陽性は独立した有意な予後因子（$p=0.040$，ハザード比0.588（95%信頼区間0.354-0.976））であった。またp53異常発現とp21/WAF1発現とを組み合わせて全症例について予後の検討を行うと，p53正常/p21発現陰性症例およびp53異常/p21発現陽性症例の5年生存率が68.9%および62.9%，そしてp53異常/p21発現陰性症例の5年生存率は50.0%（$p<0.001$）と，予後因子としての臨床的意義はより著明となった。

以上の結果は，非小細胞肺癌症例においてp21/WAF1発現が独立した予後因子であり，またp53異常発現と組み合わせることでより正確な術後予後の予測が可能となることを示しており，p21/WAF1の臨床的意義がはじめて明らかになった。

論文審査の結果の要旨

p21は細胞周期を制御するサイクリン依存症キナーゼを阻害し，細胞分裂を停止させる機能を有するタンパク質である。本研究では非小細胞肺癌切除標本におけるp21の発現とp53，細胞増殖能，アポトーシス，予後との相関を解析し，その臨床的意義を検討した。

1985年から1990年までに切除された非小細胞肺癌症例233例を対象としてp21，p53，PCNAの発現を免疫組織学的に検出し，また，TUNEL法を用いてアポトーシス係数を算出した。

p21発現は120例で陽性であり，性別，組織型，腫瘍分化度，病理病期，p53異常発現，増殖係数，アポトーシス係数との間には有意な相関はなかった。

予後との相関に関しては，5年生存率はp21陽性症例73.8%，陰性症例60.7%と，p21陽性症例で有意に予後良好であった（$p=0.006$）。この結果は多変量解析によっても確認され，p21発現陽性は独立した有意な予後因子であった。またp53異常発現とp21発現とを組み合わせて検討を行うと，5年生存率はp53正常/p21発現症例80.7%に対し，p53異常/p21発現陰性症例50.0%（$p<0.001$）と予後因子としての意義はより著明となった。

以上の研究は，非小細胞肺癌におけるp21発現の臨床的意義の解明に貢献し，新たな肺癌治療法の開発に寄与する可能性が高い。

したがって本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお，本学位授与申請者は，平成15年2月26日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け，合格と認められたものである。