

尾坂 明美 論文内容の要旨

主 論 文

A novel role of serum cytochrome c as a tumor marker in patients with operable cancer

がん進展に関わる新たな血清マーカーとしてのチトクロム c

尾坂明美、長谷川寛雄、山田恭暉、柳原克紀、林徳眞吉

三根真理子、青山宗夫、沢田高志、上平 憲

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 135(3):371-377 (2009)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻

(主任指導教員：上平 憲 教授)

緒 言

チトクロム c は、ミトコンドリア内膜に存在し、細胞呼吸および細胞のアポトーシス経路の重要な因子として働き、その一部は細胞外にも放出されることが知られている。現在、腫瘍細胞の悪性度や増殖度あるいは細胞死のグローバルなマーカーとして LDH (Lactate Dehydrogenase) が日常的に用いられているが、アポトーシスを特異的に評価できるバイオマーカーは存在しない。

そこで今回アポトーシスにおける key molecule であるチトクロム c に着目し、がん患者における術前血清チトクロム c 濃度の測定から、その臨床腫瘍学的バイオマーカーとしての有用性を検討した。

対象と方法

血清チトクロム c の測定は ECLIA (Electrochemiluminescence immunoassay; 電気化学発光免疫測定法) 法を用いた。悪性 232 例と良性 25 例未治療群を対象に血清チトクロム c 濃度および LDH を測定し、さらに胃癌 28 例と大腸癌 37 例を対象に CEA (Carcino Embryonic Antigen) と CA19-9 を測定した。これらの血清マーカーとがんの各予後因子との関係を解析し、ROC (Receiver operating characteristic curve) 分析によるがんの転移・浸潤に対する診断識別能を評価した。

結 果

- (1) 患者の術前血清チトクロム c 濃度分布は、悪性群 7.2-629.3 ng/mL、良性群 8.5-52.5 ng/mL、中央値はそれぞれ 20.6 ng/mL, 15.5 ng/mL で、悪性群で有意に高値を示した($P=0.002$, Mann - Whitney U - test)。なお健常人 36 例の血清チトクロム c 濃度の中央値は 13.6 ng/mL (6.2-46.2ng/mL)であった。
Youden's index から求めた良悪性判別のカットオフ値は 19.4 ng/mL で、その感度および特異度はそれぞれ 55.6%、76.0%であった。悪性群の各病型間で有意差はみられなかった($P=0.362$, Kruskal Wallis H - test)。
- (2) 1 ヶ月～19 ヶ月の観察期間中、死亡例は 11 例で、その内 6 例は血清チトクロム c 濃度 100 ng/mL を超える症例であったため、血清チトクロム c 濃度と各予後因子との関係について重回帰分析を行った。その結果血清チトクロム c は浸潤例 ($P=0.0004$) と遠隔転移例($P=0.0262$)で有意に上昇し、リンパ節転移 ($P=0.3080$) では有意差を認めなかった。
- (3) 胃癌および大腸癌についてチトクロム c、LDH、CEA および CA19-9 と臨床病期、遠隔転移、リンパ節転移および深達度との関係を調べた。その結果、血清チトクロム c は、いずれのがん種においても臨床病期、遠隔転移および深達度の程度に依存して有意に上昇し、リンパ節転移では有意差を認めなかった。なお胃癌においてチトクロム c 以外の血清マーカーは臨床的予後因子との関係を認めなかった。
- (4) 転移および浸潤に対するチトクロム c、LDH、CEA および CA19-9 の ROC 解析では、チトクロム c が最大の ROC 曲線下面積 (AUC) を示した (転移 0.781 (95%CI=0.711-0.852), 浸潤 0.802 (95%CI=0.730-0.873))。転移と浸潤に対するカットオフ値はそれぞれ 22.7 ng/mL と 22.3 ng/mL で、感度と特異度はそれぞれ転移 : 81.6 %と 68.9 %、浸潤 : 86.5%と 66.9% であった。

考 察

血清チトクロム c は、比較した腫瘍マーカーの中で、がん種に関係なく転移・浸潤に対し最も高い診断識別能を示した。がん進展の過程での転移浸潤で誘導されるアポトーシスの指標として、今までにない新しい腫瘍マーカーとしての活用が今後期待される。