

川原大輔 論文内容の要旨

主 論 文

The significance of combined measurement of p53 antibody and other tumor markers for colorectal cancer after curative resection.

大腸癌術後の p53 抗体とその他の腫瘍マーカー測定の意義

川原 大輔、藤田 文彦、林 日出喜、松山 俊文、江口 晋

Hepatogastroenterology

受理済 掲載未定

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科移植・消化器外科専攻
(主任指導教員：江口 晋教授)

緒 言

大腸癌における癌遺伝子、癌抑制遺伝子の機能異常に関する研究が広く行われ、癌の発生や発育に関わる多くの遺伝子が同定されている。そのなかでも癌抑制遺伝子 p53 は他の遺伝子と比較し変異の頻度が高いことが報告されている。大腸癌治癒切除症例における再発予知マーカーとして、血清 CEA および CA19-9 に加え本邦では 2007 年より血清 p53 抗体測定が保険適応となり、临床上使用可能となった。これまで大腸癌における血清 p53 抗体の臨床的意義について様々な報告がされてきたが、経時的な測定による長期予後、再発に関してまとまった報告はない。今回、大腸癌における血清 p53 抗体と血清 CEA、CA19-9 との併用測定の意義、術前、術後の長期にわたる血清抗 p53 抗体の経時的变化と再発、予後に関して検討した。

また一方で、大腸癌において検出される頻度の高い codon12、codon13 領域の KRAS 遺伝子変異が近年着目されている。KRAS 遺伝子変異の解析は、治癒切除不能進行・再発大腸癌に対して、抗 EGFR 抗体薬を使用する上で必要な検査となっている。今回、この大腸癌に関連した KRAS 遺伝子解析を行い、p53 抗体と KRAS 遺伝子変異との関連性についても併せて検討を行った。

対象と方法

長崎大学病院において大腸癌手術を施行した患者のうち、術前、術後の血清 p53 抗体、CEA、CA19-9 の測定を定期的に行った他臓器癌合併を除く 128 人を対象とした。観察期間は 10-69 ヶ月。各種腫瘍マーカーの術前、術後の陽性率、進行度別による陽性率、血清 p53 抗体および CEA 陽性症例の予後、経時的変化の検討を行った。また、術前 p53 抗体陽性症例を対象に KRAS 遺伝子異常の有無を明らかとした。解析には、大腸癌切除組織のパラフィン固定切片から DNA を抽出し、ダイレクトシーケンス法にて変異の有無を検索した。KRAS 遺伝子変異型と野生型において年齢、性別、腫瘍部位、進行度、術前術後の血清 p53 抗体値との関係性について検討した。

結 果

術前の血清 p53 抗体陽性患者は全体の 37.5%であった。血清 p53 抗体、CEA、CA19-9 の全ての腫瘍マーカーが陽性であった症例はわずか 3.9%であり、一方、これら全ての腫瘍マーカーが陰性であった症例は 32.8%であった。血清 CEA は進行癌症例において陽性率が高く、また、血清 p53 抗体は早期癌においても陽性を示す傾向にあった。無再発症例において、根治術後、血清 CEA 値はすみやかに減少するのに対し、血清 p53 抗体値は半年から 1 年かけて陰性化する傾向にあった。術後血清 CEA 陽性症例は、陰性症例と比べ予後不良であったのに対し、血清 p53 抗体に関しては、陽性・陰性間で有意差は認められなかった。しかし、血清 p53 抗体に関する経時的変化の検討では、無再発症例において、術後血清 p53 抗体値は長期間かけて減少したのに対し、再発症例は、長期間経過しても高値を維持する傾向にあった。

KRAS 遺伝子検査による検討では、全症例 128 例のすべての組織サンプルから DNA 抽出が可能であった。これらの DNA を解析し、術前血清 p53 抗体陽性症例 46 例中 14 例 (30.4%) に KRAS 遺伝子変異を確認した。その変異の内訳は、codon12 変異が 85.5%、codon13 変異が 21.4%であり、1 症例において codon12 および codon13 の両方に変異を認めた。KRAS 変異型と野生型において、年齢、性別、腫瘍部位、進行度、血清 p53 抗体値との間に関連性は認められなかった。

考 察

血清 p53 抗体は、比較的早期の大腸癌症例で陽性所見を認め、CEA および CA19-9 との併用でより高い陽性率を示すことから、大腸癌スクリーニングに有用である。一方で血清 p53 抗体値は、血清 CEA 値と異なり根治切除後すぐに減少を認めず、また再発・予後に関する検討でもこれまで有用性が示されていない。本邦でも、血清 p53 抗体の予後予測に関する有用性は示されなかったが、長期のフォローアップの中で経時的変化を観察することで再発リスク予測の一助となることがわかった。

KRAS 遺伝子変異は、細胞増殖やシグナル伝達に関わる機能異常であるとされ、癌の発生における必須段階とされているが、今回、KRAS 遺伝子変異のバイオマーカーとしての意義は見出せず、また、KRAS 遺伝子変異と p53 抗体の関連性は認めなかった。今後も、大腸癌に対する有用なバイオマーカーや遺伝子変異の検索、および、それらの臨床的意義について検討していきたい。