

山崎 安人 論文内容の要旨

主 論 文

Metallothionein Expression as Prognostic Factor for Transitional Cell Carcinoma of Bladder

膀胱移行上皮癌においてメタロチオネイン (MT) 蛋白発現は
予後因子として有用である

山崎安人, Cortney Smith, Dan Weisz, Isaac Van Huizen, Jim Xuan, Madeleine Moussa, Larry Stitt, 酒井英樹, George M. Cherian, and Jonathan I. Izawa

Urology in press

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：金武 洋 教授)

[緒 言]

メタロチオネイン Metallothionein (MT) は重金属 (Zn、Cd など) の投与で誘導合成される分子量 6~7 kDa、61 個のアミノ酸からなる細胞質蛋白である。機能としては金属と高い親和性があり、生体内で重金属の代謝と維持を行い、細胞増殖や細胞のアポトーシスに関連があることから腫瘍増殖に影響を持つことが知られている。これらのことから、種々の悪性腫瘍で MT 発現の意義が検討されているが、必ずしも一定の結果は得られていない。今回我々は、ヒト膀胱癌における MT 蛋白発現の意義を明らかにするために、免疫組織化学的手法を用いて膀胱癌組織における MT 蛋白発現と組織学的悪性度および病期との関連を検討した。さらに、MT 発現が膀胱癌における生物学的悪性度評価の指標になり得るかどうかを評価するために、MT 発現と膀胱癌患者の長期予後との関連を検討した。

[対象と方法]

対象)

1989 年から 2002 年まで、カナダ、ウエスタンオンタリオ大学 (UWO) で根治的膀胱摘除術または経尿道的膀胱腫瘍切除術を受け、病理学的に原発性膀胱移行上皮癌

と診断された計 123 人の患者を対象とした。

方法)

これらの患者の病理組織標本を用い、MT isoform 1 および 2 に対する MT-E9 抗体を使用し免疫染色を行った。MT の発現強度を negative, weak, moderate, intense の 4 段階、発現範囲を 0 %、1 ~ 24%、25 ~ 49%、50 ~ 74%、および 75 ~ 100% までの 5 段階に分けて判定し、評価は 2 人の研究者が臨床データを考慮せずに、時期を変え 2 回判定した。これらを元に MT 発現の強度と範囲を掛け合わせた multiplicative quickscore method を用い、MT 発現を陰性、弱陽性、強陽性と 3 段階に分けた。MT 発現の程度と臨床データについての関連の有無を調べ、更に overall survival (OS)、disease specific survival (DSS)、disease free survival (DFS)、disease free progression (DFP) について解析を行った。

[結 果]

MT は腫瘍細胞の細胞質、核どちらにも heterogeneous に染まり、全症例における MT 発現陽性率は 56.9% であった。MT 発現と年齢あるいは性別との間に有意な関連はなかったが、MT 発現と病学的 T stage ($P < 0.002$) および grade ($P < 0.035$) との間には有意な正の関連が認められた。

MT の発現と長期予後については、MT 発現が強くなるに従って OS、DSS、DFS、DFP 全てにおいて予後不良であり ($P < 0.001$, $P < 0.001$, $P < 0.05$, $P < 0.001$)、MT 発現が優れた予後規定因子となることが示唆された。

多変量解析においても MT の発現は DFS において独立した重要な予後因子として認められた。

[考 察]

これまでに膀胱移行上皮癌患者における短期間の観察において、MT 発現が予後因子となる可能性を示唆する報告はあったが、今回我々は MT 発現と長期予後について詳細な解析を行い、MT の発現程度が優れた予後因子となることを示した。膀胱癌では組織学的悪性度や臨床病期が重要な予後因子であるが、組織中の MT 発現を評価することで、進行・再発および生命予後に関する予測精度を高める可能性が強く示唆された。つまり、MT 発現は膀胱癌の生物学的悪性度を評価する新しいバイオマーカーとして、個々の症例における術後補助療法の選択に役立つものと期待される。

MT は細胞内で重金属の代謝や恒常性の維持に作用することで化学的発癌を抑制しているが、一旦発癌し、癌が成長すると MT は癌の進行に関与すると考えられる。しかし、このような MT の機能は腫瘍によって異なり、消化器腫瘍においては MT の発現減少が予後不良と関係があるなど、相反する報告もある。各種臓器の発癌や癌の進行における MT の機能を解明するには更なる研究が必要である。