

胸腺上皮性腫瘍の細胞周期調節蛋白発現と生物学的悪性度

吹譯, 紀子
九州大学医学部6年生

加瀬, 真一郎
九州大学医学部第二外科

山崎, 宏司
九州大学医学部第二外科

矢野, 篤次郎
九州大学医学部第二外科

他

<https://doi.org/10.15017/7238302>

出版情報：福岡醫學雜誌. 90 (8), pp.339-341, 1999-08-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：



原 著

胸腺上皮性腫瘍の細胞周期調節蛋白発現と生物学的悪性度

九州大学医学部 6 年生¹⁾九州大学医学部第二外科²⁾吹 譯 紀 子¹⁾・加瀬真一郎²⁾・山 崎 宏 司²⁾矢野篤次郎²⁾・杉 町 圭 蔵²⁾

Correlation between Clinical Aggressiveness of Thymic Epithelial Tumors and Expression of Tumor Suppressor Gene Products (p53, p27)

Noriko FUKIWAKE¹⁾, Shin-ichiro KASE²⁾, Koji YAMAZAKI²⁾Tokujiro YANO²⁾ and Keizo SUGIMACHI²⁾¹⁾Faculty of Medicine, Kyushu University (medical student)²⁾Department of Surgery II, Faculty of Medicine, Kyushu University

Abstract It is impossible to predict malignant potential of thymomas by conventional histopathological examination. In order to find a malignant marker of thymoma, we immunohistochemically examined the expression of the products of p53 and p27^{kip1}, potential tumor suppressor genes in thymic epithelial tumors. The thymic epithelial tumors examined in the present study included 13 non-invasive thymomas, 7 invasive thymomas, and 4 thymic carcinomas. The thymic epithelial cells showed abnormal accumulation of p53 protein in 2 of 13 non-invasive thymomas (15.4%), 4 of 7 invasive thymomas (50%), and 3 of 4 thymic carcinomas (75%). The frequency of p53-expression paralleled with clinical aggressiveness. On the other hand, p27 showed no correlation with clinical aggressiveness. In conclusion, the present results suggest that the presence of p53-positive epithelial cells might be a useful indicator to predict malignant potential of thymoma.

Key words: thymic epithelial tumor, thymoma, p53 protein, p27^{kip1} protein

は じ め に

胸腺上皮細胞より発生する胸腺腫は被膜で覆われ周囲組織への浸潤がみられない非浸潤型胸腺腫と周囲組織への浸潤や遠隔転移を来す浸潤型胸腺腫に分けられる。両者とも組織学的には異型のない腫瘍性胸腺上皮細胞と非腫瘍性のリンパ球より構成され、通常の病理学的手法のみでは、胸腺腫の臨床経過を推測することは困難である⁶⁾⁷⁾。

細胞周期の G1 期から S 期への移行は、サイクリ

ン・CDK 複合体の活性化により Rb 蛋白がリン酸化され、転写因子 E2F が活性化されることによって引き起こされる。p53 は転写因子として p21 を誘導する。p21 はサイクリン/CDK 複合体に結合して、キナーゼ活性を阻害する。したがって p53-p21 には細胞増殖を抑制する機能がある。また p27 もサイクリン/CDK 複合体のインヒビターであり、細胞増殖を抑制する。これら細胞周期調節に関する様々な因子の構造異常あるいは発現異常で、細胞の異常増殖が惹起され、悪性度の獲得に大きく関与すると考えられている。

そこで、本研究では、G1 期細胞周期調節に関与する p53 や p27 の発現異常の有無を調べ、胸腺腫の悪性度を推測する一助になり得るかを免疫組織学的染色にて検討した。

対象および方法

当科にて平成 4 年 12 月から平成 10 年 8 月に摘除もしくは生検を行った胸腺上皮性腫瘍 24 例(非浸潤型胸腺腫 13 例, 浸潤型胸腺腫 7 例, 胸腺癌 4 例)の切除標本を使用した。

ホルマリン固定, パラフィン包埋された標本より厚さ 5 ミクロンの切片を作製した。キシレンで脱パラフィン処理し, エタノールで水和した。抗原賦活化のためにオートクレーブで 120°C, 5 分加熱した。冷却後 0.3% H₂O₂ メタノールで内因性ペルオキシダーゼを除去し, 十分に洗浄した。免疫染色は, SAB 法 (SAB-P0 キット, ニチレイ) にて行った。一次抗体は抗 p53 (DO-7, IgG2b, Novocastra, UK) および p27 (1B4, IgG1, Novocastra, UK) を使用した。免疫染色後, ヘマトキシリンで核染色をして鏡検した。

判定は強拡大 (400 倍) で 3 視野各 500 個の腫瘍細胞をカウントし, 核染色陽性細胞の比率を調べ, p53 では 10%未満陽性例を陽性, 10%以上陽性例を強陽性とし, p27 では 10%以上陽性例を陽性, 50%以上陽性例を強陽性とした。

陽性率の差の比較は, χ^2 検定および Fisher の直接

確立計算法を用い, p 値 0.05 未満をもって統計学的有意とした。

結 果

p53 の発現陽性例の比率は, 非浸潤型胸腺腫で 13 例中 2 例 (15.4%), 浸潤型胸腺腫で 6 例中 3 例 (50%), 胸腺癌で 4 例中 3 例 (75%) と生物学的悪性度が増すにつれて有意に高かった (p=0.039, 表 1)。また, 非浸潤型胸腺腫の陽性例 2 例はいずれも p53 陽性細胞の比率は 10%未満であったが, 浸潤型胸腺腫の 2 例と胸腺癌の 1 例は 10%以上の腫瘍細胞が陽性であった (図 1)。

一方, p27 に関しては, 非浸潤型胸腺腫の 11 例 (84.6%), 浸潤型胸腺腫の 4 例 (66.7%), 胸腺癌の 3 例 (75%) が陽性で, 生物学的悪性度との関連は認められなかった (表 1)。

今回対象とした症例のうち再発が認められたのは浸潤型胸腺腫の 1 例と胸腺癌の 1 例で, いずれも p53 陽性例であった。

表 1 胸腺上皮性腫瘍の p53 および p27 の発現

	p53	p27
非浸潤型胸腺腫 (n=13)	2	11 (9)
浸潤型胸腺腫 (n=7)	4 (2)	4 (4)
胸腺癌 (n=4)	3 (1)	3 (3)

() : 強陽性例

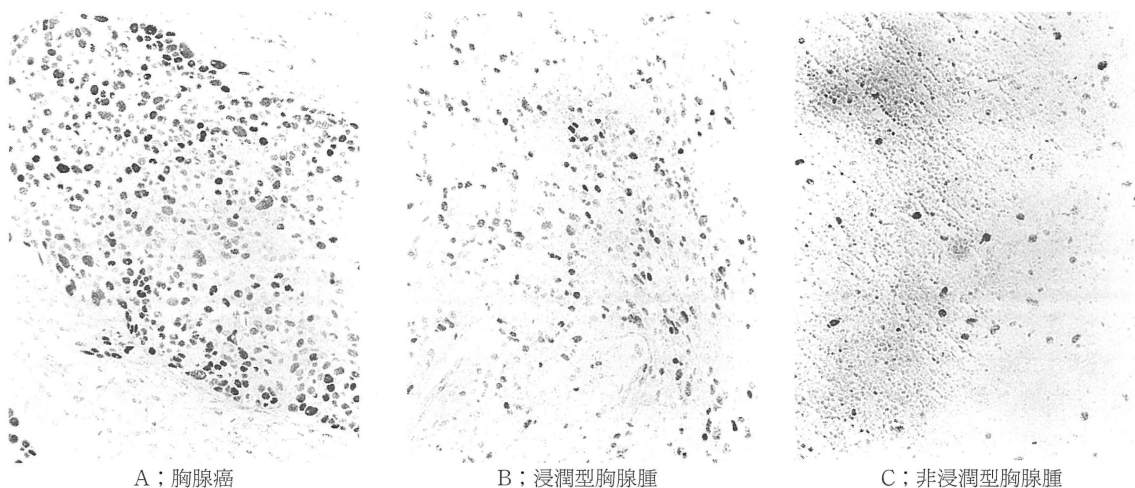


図 1 胸腺上皮腫瘍における p53 および p27 の発現

考 察

胸腺上皮細胞由来の腫瘍における免疫組織学的染色による p53 の発現を検討した報告はいくつかある。それによると腫瘍細胞の 10%以上が陽性の症例は、非浸潤型胸腺腫で 0～60%，浸潤型胸腺腫で 11.1～82.4%，胸腺癌では 0～100%と報告者により大きな差がある³⁾⁻⁵⁾⁹⁾。これは胸腺腫瘍が比較的な疾患で標本数も少なく長期にわたる症例集積が必要であり、さらに標本自体が長期保存のため免疫組織学的染色に不適であったり、使用した抗体も異なるためと思われる。そこで、我々は対象を最近の 6 年間の症例のみに絞り、出来るだけ時間的バイアスがかからないように配慮した。本研究では p53 の核染陽性細胞の比率が 10%以上の症例が 24 例中 3 例 (12.5%) と他の報告に比べ低かったが、10%未満の症例も陽性と判定し検討した所、p53 発現の有無と胸腺腫瘍の生物学的悪性度との間に明らかな相関を認めた。p53 の発現と臨床病型の関連については、非浸潤型胸腺腫と浸潤型胸腺腫との間に差を認めた報告³⁾⁵⁾や胸腺腫と胸腺癌との間に差を認めた報告⁴⁾⁹⁾はあるが、非浸潤型胸腺腫から浸潤型胸腺腫、さらに胸腺癌と生物学的悪性度に順じて相関を認めたのは初めてである。また、p53 発現は非浸潤型胸腺腫では 15.4%と低く、さらに強陽性例 (10%以上陽性)の症例は認めなかったことより、胸腺腫の発生より、悪性化に関係あるものと考えられた。

一方、p27 は多くの癌で、その発現低下が予後不良因子となっていることが報告されている¹⁾²⁾。さらに、p53 異常発現と p27 の発現低下が癌の悪性度の評価に有用との報告もある⁸⁾。しかし、胸腺上皮腫瘍における p27 発現に関する報告はない。そこで、今回我々は p53 と同時に p27 の発現も同時に検討してみた。胸腺上皮腫瘍においても p27 発現低下例は認められたが、その頻度は非浸潤型胸腺腫、浸潤型胸腺腫、胸腺癌の間で差は認められず、悪性度の予測には有用ではなかった。

結 語

今回、胸腺上皮腫瘍 24 例の免疫組織学的検討において、臨床病型の悪性度が増すにつれて p53 陽性率が高くなり、p53 異常発現の有無が胸腺上皮腫瘍の悪性度

判定に有用であることが示唆された。

文 献

- 1) Cote RJ, Shi Y, Groshen S, Feng AC, Cordon-Cardo C, Skinner D and Lieskovosky G: Association of p27Kip1 levels with recurrence and survival in patients with stage C prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 90 (12): 916-920, 1998.
- 2) Esposito V, Baldi A, De LA, Groger AM, Loda M, Giordano GG, Caputi M, Baldi F, Pagano M and Giordano A: Prognostic role of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 57 (16): 3381-3385, 1997.
- 3) Hayashi H, Ishii N, Obayashi C, Jinnai K, Hanaoka K, Imai Y and Itoh H: Thymoma: tumour type related to epidermal growth factor (EGF), EGF-receptor, p53, v-erb B and ras p21. *Virchows Archiv* 426 (1): 43-50, 1995.
- 4) Hino N, Kondo K, Miyoshi T, Uyama T and Monden Y: High frequency of p53 protein expression in thymic carcinoma but not in thymoma. *Br J Cancer* 76 (10): 1361-1366, 1997.
- 5) Hirabayashi H, Fujii Y, Sakaguchi M, Tanaka H, Yoon HE, Komoto Y, Inoue M, Miyoshi S and Matsuda H: p16INK4, pRB, P53 and cyclin D1 expression and hypermethylation of CDKN2 gene in thymoma and thymic carcinoma. *Int J Cancer* 73 (5): 639-644, 1997.
- 6) Masaoka A, Monden Y, Nakahara K and Tanioka T: Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 48: 2485-2492, 1981.
- 7) Rosai J and Levine GD: Tumors of the Thymus. AFIP, Washington DC 34: 161, 1978.
- 8) Sakurai K, Hata S, Amano S, Kimura T, Hori A, Sakamoto A, Kimizuka K, Mimatsu K, Nishio S, Miyake H, Shibata M and Fukuzawa M: [Immunohistochemical study of p53, p27 and PCNA expression in esophageal cancer]. [Japanese], *Gan to Kagaku Ryoho [Japanese Journal of Cancer & Chemotherapy]* 25 (9): 1269-1272, 1998.
- 9) Tateyama H, Eimoto T, Tada T, Mizuno T, Inagaki H, Hata A, Sasaki M and Masaoka A: p53 protein expression and p53 gene mutation in thymic epithelial tumors. An immunohistochemical and DNA sequencing study. *Am J Clin Pathol* 104 (4): 375-381, 1995.

(受付 1999-5-13)