

氏名	宮 武 和 代
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第3866号
学位授与の日付	平成15年9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Prognostic Significance of Mutant p53 Protein, P-glycoprotein and Glutathione S-transferase- $\pi$ in Patients with Unresectable Non-small Cell Lung Cancer (切除不能肺非小細胞癌患者における変異p53蛋白、P糖蛋白、 Glutathione S-transferase- $\pi$ の予後因子としての有用性の検 討)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 清水 信義 教授 吉野 正

#### 学位論文内容の要旨

切除不能肺非小細胞癌患者における変異p53蛋白、P糖蛋白(P-gp)とGlutathione S-transferase- $\pi$ (GST- $\pi$ )の予後因子としての有用性を検討した。我々は肺非小細胞癌患者の治療前の経気管支生検によって得られた腫瘍組織を用いてp53, P-gp, GST- $\pi$ の免疫組織染色を行った。54例中18例(40%)でp53単クローン抗体DO-1を用いた免疫組織染色が陽性であり、cisplatin(CDDP)を含む多剤併用化学療法の奏効率はp53陽性群では陰性群に比べて有意に低率であった(22%対59%、 $p=0.0143$ )。また、治療開始時からの生存期間についてもp53陽性群は陰性群に比べて明らかに短かく(生存期間中央値:4.6ヵ月対12.2ヵ月、 $p=0.011$ )、これはCoxの比例ハザードモデルを用いた多変量解析でも確認された( $p=0.0243$ )。しかしながら、P-gpとGST- $\pi$ についてはCDDPを含む多剤併用化学療法を受けた切除不能肺非小細胞癌症例の奏効率、生存期間のいずれとも明らかな相関は認められなかった。すなわち切除不能肺非小細胞癌において、変異p53蛋白の発現が重要な予後不良因子であることが示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は切除不能肺非小細胞癌患者における変異p53蛋白、P糖蛋白(P-gp)とGlutathione s-transferase- $\pi$ (GST- $\pi$ )の予後因子としての有用性を検討したものである。本研究者は治療前肺非小細胞癌患者の経気管支生検による腫瘍組織を用いて、p53, P-gp, GST- $\pi$ の免疫組織染色を行なった。その結果、p53抗体に対して54例中18例(33%)が陽性を示し、これらの群はp53抗体染色陰性群に比べてCisplatinを含む多剤併用化学療法の奏効率が有意に低率であった(22%対59%、 $p=0.0143$ )。また、治療開始時からの生存期間についてもp53陽性群は陰性群に比べて明らかに短く(4.6月対12.2月、 $p=0.011$ )、この事実はCoxの多変量解析でも確認された( $p=0.0243$ )。しかしながら、P-gpとGST- $\pi$ に関しては上記の化学療法奏効率、生存期間の何れとも明らかな相関は認められなかった。すなわち、切除不能肺非小細胞癌患者においては変異p53蛋白の発現が重要な予後不良因子であることが示唆された。

以上のように、本研究は切除不能肺非小細胞癌患者における予後因子としての分子的パラメーターを詳細に検討し、特に変異p53蛋白の発現が重要な予後不良因子であることを示唆する結果を得たもので、意義ある研究成果と認めた。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。