

## 論 文 要 旨

### Clinicopathological significance of BMP7 expression in esophageal squamous cell carcinoma

〔 食道扁平上皮癌における BMP7 発現の臨床病理学的意義 〕

惠 浩一

#### 【序論および目的】

骨形成性蛋白である Bone Morphogenetic Protein 7 (BMP7)は TGF- $\beta$  superfamily に属するシグナル伝達分子の1つである。分子量約 35kDa の蛋白質で、30 種類以上の BMP family が同定されている。

人では骨、軟骨形成、胎児期の発達に関与し、特に BMP family の一つである BMP7 は、成人で腎臓の円柱上皮や網膜の細胞に発現がみられる。また BMP7 の発現亢進は様々な悪性腫瘍で報告がみられ、腫瘍細胞の分化、増殖、浸潤、アポトーシスと関連が見られ、大腸癌、胃癌における予後因子としての有用性が報告されている。しかしながら、食道癌での BMP-7 の発現と臨床病理学的因子との関連性を報告した論文はない。今回、我々は食道癌における BMP-7 の発現を評価し、その臨床的意義について検討した。

#### 【材料および方法】

1991 年から 2004 年に当科で治癒切除が行われた食道癌症例 180 例(男性；163 名、女性；17 名、患者の平均年齢は 65.2 歳)を使用し、食道癌における BMP7 の発現を免疫組織学的に検討した。TMN 分類は国際食道癌取扱い規約により分類した。免疫組織学的染色；パラフィン固定標本を用い、抗 BMP-7 抗体による免疫染色を ABC 法で行った。染色の評価は 200 倍の顕微鏡にて腫瘍部 10 視野、1000 個 (100 個/視野) の腫瘍細胞の細胞質における BMP-7 の発現を観察して行った。発現の評価は腫瘍細胞の染色性(強度)と面積で行った。強度を weak, moderate, strong に分類、面積を 0-29%,30-59%,60%以上に分類し、moderate かつ 60%以上と、strong かつ 30%以上を BMP-7 陽性群、その他を BMP-7 陰性群とした。

統計分析は群間比較は  $\chi^2$  検定により行った。生存分析には Kaplan-Meier 法を用い、多変量解析には Cox の比例ハザードモデルを用いた。p<0.05 を有意差ありとした。

## 【結 果】

- 1) 免疫組織学的検討では、腫瘍細胞の細胞膜および細胞質に BMP-7 の発現が認められた。
- 2) BMP-7 陽性群および陰性群は各々111 例 (61.7%)と 69 例(38.3%)であった。
- 3) BMP-7 陽性群と陰性群の間には、腫瘍の深達度( $p<0.0001$ )、組織学的進行度( $<0.005$ )、静脈侵襲( $<0.001$ )と有意差が認められた。しかし、年齢、性差、組織型、リンパ節転移、遠隔転移とは有意差は認められなかった。
- 4) 多変量解析では、BMP-7 の発現は術後生存に対する独立した予後因子として選択された ( $p<0.05$ )。
- 5) リンパ節転移陰性症例 (77 例) における BMP7 発現と予後との検討においても、BMP7 発現亢進群において予後が有意に不良であった( $p<0.01$ )。

## 【結論及び考察】

本研究では免疫組織学的染色により食道癌における BMP-7 の蛋白発現を調べ、臨床病理学的因子との関連性を検討した。BMP-7 発現は食道癌の深達度、脈管侵襲、局所再発との関連を認めた。これまでの報告では、胃癌や大腸癌の BMP7 発現は腫瘍のリンパ節転移、脈管侵襲、深達度、肝転移などと関連を認められている。本研究においても腫瘍の悪性度と関連がみられ、消化器癌における BMP7 発現と悪性度の関連が強く示唆された。胃癌では BMP7 の発現亢進は分化度と関連するという報告があるが、今回の食道癌では分化度との関連は認められなかった。腺癌と扁平上皮癌の組織的差異が理由として考えられた。また、これまでの報告にみられる胃癌、大腸癌、悪性黒色腫、乳癌などと同様に、食道癌においても BMP-7 の発現陽性群は予後不良因子であった。さらに多変量解析では、BMP-7 の発現亢進は食道癌の独立した予後因子であった。

今回の研究で、リンパ節転移陰性例における BMP7 発現亢進群で5年生存率が陰性群より有意に不良であることが明らかになった。リンパ節転移陰性例においても BMP7 陽性であれば、悪性度が高いことを考慮した術後の補助療法の必要性が示唆された。

今後、更に BMP family の antagonist である、Sclerostin, Noggin, Follistatin などを研究することで BMP-7 陽性食道癌患者の治療に結びつく可能性があり、さらに研究を進める必要がある。

(Annals of Surgical Oncology 2011 ; 13 September Online First 掲載 )