

論 文 要 旨

MUC4 Expression is a Novel Prognostic Factor in Patients with Invasive
Ductal Carcinoma of the Pancreas

MUC4 は浸潤性膵管癌患者における新しい
予後因子である

齋藤 幸

【序論および目的】

浸潤性膵管癌は依然予後不良の疾患であり、日本における5年生存率は9.7%である。ムチンは、蛋白骨格にオリゴ糖側鎖が α -グリコシド結合した構造をとる高分子糖蛋白であり、これまでの我々は、MUC1 ムチンの発現は不良な予後に関連し、MUC2 の発現は良好な予後に関連することを報告してきた。MUC4 は、当初、気管・気管支型ムチンとして報告された膜結合型ムチンであり、様々な正常ヒト組織に発現する。MUC4 は、正常の膵や胆管上皮には発現しないが、浸潤性膵管癌には発現し、さらに、前癌病変である pancreatic intraepithelial neoplasia において、そのグレードが上がるにつれ発現頻度が増加することが報告されている。最近、我々は、腫瘍形成型肝内胆管癌において、MUC4 の発現が新しい予後不良因子であることを初めて報告した (Hepatology 2004 39:220-229)。本研究の目的は、まだ検索されていない浸潤性膵管癌における MUC4 の発現と予後との関連性を検討することであった。また、MUC4 の subunit が intramembrane ligand として ErbB2 と結合し、p27 の発現を誘導する機序が報告されており、あわせて、ErbB2、p27 の発現も検討した。さらに、比較のため、様々な癌で予後不良因子として報告してきた MUC1 の発現についても検討した。

【材料および方法】

既採取病理検体から、倫理審査のもとに収集した浸潤性膵管癌の外科切除症例 135 例を対象とし、ホルマリン固定パラフィン切片を用い、MUC4 の発現ならびに、MUC4 の発現と関連があるとされている ErbB2 と p27 の発現、さらに、MUC1 の発現を ABC 法による免疫組織化学的染色で検索した。各抗原の発現程度の評価は、腫瘍細胞の陽性染色の比率が、5%未満を-、5%から20%までを+、20%から50%までを++、50%以上を+++とした。

統計学的検討をするにあたって、各抗原の発現程度を低発現群(20%未満)と、高発現群(20%以上)に二分し検討した。さらに、その検索結果と予後をはじめとする臨床病理学的因子との関連性を、単変量解析や多変量解析を用いて比較検討した。

【結 果】

1. MUC4 は正常膵組織に発現を認めなかった。MUC4 は浸潤性膵管癌 135 例中 43 例 (31.9%) に発現し、ErbB2 は 46 例 (34.1%)、p27 は 62 例 (45.9%)、MUC1 は 116 例 (85.9%) に発現していた。
2. MUC4 の発現と、ErbB2、p27、あるいは、MUC1 の発現には有為な相関は認められなかった。
3. MUC4 の高発現群は 21 例 (15.6%)、低発現群は 114 例 (84.4%) であったが、MUC4 の高・低発現と各臨床病理学

的因子との間には有為な相関はなかった。他の抗原では、ErbB2 の発現と組織学的分化度に有為な相関があったが($p=0.0234$)、p27 も MUC1 も各臨床病理学的因子との間に有為な相関はなかった。

4. カプラン・マイヤー法による生存率曲線の検討では、MUC4 高発現群は MUC4 低発現群に対して、 $p=0.0043$ と有為に生存率が不良であった。さらに、各抗原を組み合わせた生存率曲線では、MUC4 高発現かつ p27 高発現の群は、MUC4 低発現かつ p27 低発現の群に対して $p<0.0001$ と有為に生存率が不良であった。
5. 臨床病理学的因子を併せた検討では、単変量解析において、MUC4 高発現 ($p=0.0061$, hazard ratio (HR) 2.127, 95% confidence interval (CI) 1.240 – 3.649)、T 因子(>T2) ($p=0.0436$, HR 1.846, 95%CI 1.018 – 3.350)、遠隔転移 ($p=0.0383$, HR 2.438, 95% CI 1.049 – 5.665)、リンパ管浸襲 ($p=0.0243$, HR 3.208, 95% CI 1.163 – 8.846)、切除断端陽性 ($p=0.0333$, HR 1.608, 95% CI 1.038 – 2.490) が予後不良因子であった。
6. 単変量解析で $p<0.2$ であった因子を用いた多変量解析では、MUC4 高発現のみ ($p=0.0165$, HR 1.956, 95% CI 1.130 – 3.384) が予後不良因子であった。
7. バックワード・ステップワイズ法による多変量解析では、MUC4 高発現 ($p=0.0121$, HR 2.005, 95% CI 1.164 – 3.452)、リンパ節転移 ($p=0.0245$, HR 1.687, 95% CI 1.069 – 2.660)、リンパ管浸襲 ($p=0.0239$, HR 3.282, 95% CI 1.170 – 9.207) が独立した予後不良因子であった。

【結論及び考察】

本研究は、腫瘤形成型肝内胆管癌患者と同様に、浸潤性膵管癌患者においても、MUC4 高発現群は MUC4 低発現群に対して有為に生存率が不良であることを初めて明らかにし、単変量解析、多変量解析、ならびに、バックワード・ステップワイズ法による多変量解析で、MUC4 高発現が予後不良因子であることを示した。このような所見は、膵癌の発癌モデルである pancreatic intraepithelial neoplasia において、そのグレードが上がるにつれて MUC4 の発現が増強するということとも関連しているかもしれない。

MUC4 と ErbB2 の複合体は、p27 の up regulation もしくは down regulation のスイッチとして機能し、増殖と分化を調節するというモデルが提唱されている。本研究では、ErbB2 は有意な予後因子ではなく、MUC4 と ErbB2 の発現の間に相関も認めなかった。一方、MUC4 と p27 の双方ともに高発現の群が、MUC4 と p27 の双方ともに低発現の群より生存率曲線において予後不良であり、膵癌においては、p27 の up regulation が MUC4 発現により誘導されている可能性がある。

MUC4 は、細胞膜表面から突出する巨大分子であり、細胞接着や間質との相互作用を修飾する可能性が指摘されている。さらに、MUC4 の過発現は、腫瘍細胞表面の抗原をマスクすることにより、細胞障害性リンパ球の攻撃から逃れる機序も報告されている。これらの現象が、MUC4 高発現の膵癌患者の予後に関連しているかもしれない。

腫瘤形成型肝内胆管癌において、MUC1 が管腔表面細胞膜ないしは細胞膜に発現していたのに対し、MUC4 は細胞質のみに発現していたが、本研究で、浸潤性膵管癌でも MUC4 が細胞質に発現していることが確認できた。MUC1 も MUC4 も細胞情報伝達機能をもつ膜結合型ムチンであるが、MUC1 は docking protein、MUC4 は receptor ligand であり、MUC1 と MUC4 の発現様式の違いは、両者の発現機構が異なることを示唆している。

以上、本研究において、MUC4 発現は、外科切除を受けた浸潤性膵癌患者における、新しい予後因子であることが示され、外科切除を受けた浸潤性膵癌患者の臨床経過を予測するマーカーとなりうる可能性が示唆された。