[Expanded Abstract]

腭管状腺癌における Skp2 発現とリンパ節転移, 組織学的異型度, 予後不良との関連

¹⁾防衛医科大学校外科, ²⁾同 病態病理, ³⁾防衛医科大学校病院検査部

永生 高広¹⁾ 加賀田 豊 津田 均 森田 大作²⁾
緒方 衡³⁾ 上田 重人 滝川 利通 河原林伸昭
深柄 和彦 杉浦 芳章¹⁾ 松原 修²⁾ 初瀬 一夫¹⁾

背景と目的

腭癌は悪性度が高く, 治癒切除後で, 5 年生存率は 13.4% である¹⁾. 近年は, 化学療法が腭癌患者の予後を改善することが示され, 更に表皮増殖因子レセプター (EGFR), 血管内皮増殖因子 (VEGF) 等を標的とした分子標的治療の導入も試みられはじめた^{2,3)}. 本検討では分子標的として, CDK inhibitor を抑制して細胞周期を進ませる S-phase kinase-associated protein2 (以下 Skp2) に

注目し^{4,5)}, 腭癌における Skp2 発現の程度を免疫組織化学的に検索, 臨床病理学的因子および患者予後との相関について検討した.

方 法

浸潤性腭管癌 (管状腺癌) 46 症例を対象に, 抗 Skp2 マウス単クローナル抗体 (clone 2C8D9, Zymed, San Francisco, CA, 200 倍希釈) を用いて免疫染色を施行した. 全腫瘍細胞核中 Skp2 陽性率が 21% 以上の例を高発現群, 21% 未満の例

Table 1 Skp2 発現と臨床病理学的諸因子の関連

Parameter	Total	Number of cases		P
		High-level Skp2 expression	Low-level Skp2 expression	
I. Histological grade				
Well differentiated	10	0	10	0.0056
Moderately differentiated	29	8	21	
Poorly differentiated	7	5	2	
II. pT factor (JPS)				
pT1	1	0	1	0.82
pT2	3	1	2	
pT3	32	10	22	
pT4	10	2	8	
III. pN factor (JPS)				
pN0	5	0	5	0.0086
pN1	26	5	21	
pN2	13	7	6	
pN3	2	1	1	

(Continued)

Table 1 (Continued)

Parameter	n	Skp2 high (n = 13)	Skp2 low (n = 33)	p
IV. Stage (JPS)				
I	1	0	1	0.560
II	0	0	0	
III	24	5	19	
IVA	16	6	10	
IVB	5	2	3	
V. Lymphatic permeation (JPS)				
0 +	0	0	0	0.0024
1 +	14	1	13	
2 +	26	10	16	
3 +	6	2	4	
VI. Blood vessel invasion (JPS)				
0 +	5	0	5	0.243
1 +	19	5	14	
2 +	20	7	13	
3 +	2	1	1	
Total	46	13	33	

JPS indicates Japan Pancreas Society.

を低発現群と定めた.

結果と考察

膵癌 46 例中 Skp2 高発現は 13 例 (28.3%), 低発現は 33 例 (71.7%) に見られた. 膵癌における Skp2 高発現は組織学的異型度 (低分化の度合), リンパ節転移, リンパ管侵襲 (ly) と有意な相関を示したが, pT 因子, 病期, 静脈侵襲とは有意な関連を示さなかった (Table 1).

Skp2 高発現群と低発現群の生存曲線の間には有意な差が認められた (Fig. 1). 術後の 1 年並びに 2 年生存率は高発現群で各々 7.7%, 0%, 低発現群で各々 45.5%, 21.2% であった.

単変量解析により, 組織学的異型度, ly, リンパ節転移, 静脈侵襲 (v), Skp2 高発現群が, 患者予後と有意な相関を示した (Table 2). 異型度を除いたこれら 4 因子間の多変量解析の結果, Skp2 は他の 3 因子とは独立した予後不良因子であった ($p = 0.0140$).

以上より, 膵癌において Skp2 の高発現は癌の広がり, 組織学的な低分化, 並びに不良な患者予後と有意な相関を示し, Skp2 高発現群は多変量解

Fig. 1 膵管状腺癌における Skp2 発現と患者予後の関連
免疫染色にて Skp2 陽性細胞が全癌細胞の 21% 以上の場合を high Skp2 群, 21% 未満の場合を low Skp2 群とした, 両群の術後生存曲線は有意な差を示した. ($P = 0.0189$ by the log-rank test)

析にても, リンパ節転移や ly, v とは独立した因子であった. Skp2 発現の検討は膵癌術後の患者予測に有用と考えられ, 将来的に遺伝子や Skp2 蛋白

Table 2 Cox 単変量解析による臨床病理学的諸因子の予後因子としての意義

Parameter	Number of Cases	P	RR (95%CI)
Histological grade			
Well	10	0.0270	1.00
Moderate to poor	36		2.720 (1.121-6.602)
pT factor (JPS)			
pT1-pT2	4	0.4068	1.00
pT3-pT4	42		1.650 (0.505-5.389)
pN-factor (JPS)			
pN0-pN1	31	0.0038	1.00
pN2-pN3	15		2.807 (1.395-5.649)
stage (JPS)			
I, II, III	25	< 0.0001	1.00
IVA, IVB	21		4.347 (2.073-9.112)
ly (JPS)			
0, 1 +	15	0.0171	1.00
2 +, 3 +	31		2.406 (1.169-4.953)
v (JPS)			
0, 1 +	24	0.0213	1.00
2 +, 3 +	22		2.179 (1.123-4.228)
Skp2 expression			
Low level	33	0.0171	1.00
High level	13		2.402 (1.169-4.937)

RR, relative risk/hazard ratio ; CI, confidence interval

を標的にした分子標的治療の可能性が示唆された。

(日本語訳 釧路労災病院 永生高広, 防衛医科大学
学校病態病理 津田 均)

文 献

- 1) Matsuno S, Egawa S, Fukuyama S, et al. Pancreatic cancer registry in Japan. 20 years of experience. *Pancreas* 2004 ; 28 : 219-30.
- 2) Kindler HL, Friberg G, Stadler WM, et al. Bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer : Updated results of a multi-center phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004 ; 22 : 14.
- 3) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC-CTG). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 ; 23 : 1S.
- 4) Sutterluty H, Chatelain E, Marti A, et al. p45SKP2 promotes p27Kip1 degradation and induces S phase in quiescent cells. *Nat Cell Biol* 1999 ; 1 : 207-14.
- 5) Tsvetkov LM, Yeh KH, Lee S. p27 (Kip1) ubiquitination and degradation is regulated by the SCF (Skp2) complex through phosphorylated Thr187 in p27. *Curr Biol* 1999 ; 9 : 661-4.

Expanded abstract cited from the original paper :

Einama T, Kagata Y, Tsuda H, Morita D, Ogata S, Ueda S, Takigawa T, Kawarabayashi N, Fukatsu K, Sugiura Y, Matsubara O, and Hatsuse K. High-level Skp2 expression in pancreatic ductal adenocarcinoma : Correlation with the extent of lymph node metastasis, higher histological grade, and poorer patient outcome. *Pancreas* 2006 ; 32 : 376-81.