

P10-13 p16 癌抑制遺伝子の発現制御異常と肺腺癌の予後田中 良太^{1,4}・森下由紀雄²・稲留 征典²・飯島 達生²深井志摩夫³・呉屋 朝幸⁴・野口 雅之²¹筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科；²筑波大学大学院人間総合科学研究科病理学（診断病理学）；³茨城東病院外科；⁴杏林大学大学院医学研究科外科学

【背景】サイクリン依存性キナーゼである p16 癌抑制遺伝子は染色体 9p21 に存在し、細胞周期の進行において重要な役割を演じている。p16 遺伝子の発現は主に遺伝子プロモーター領域に存在する CpG アイランドの異常メチル化により減少する。今回、我々は小型肺腺癌症例を用いて、p16 遺伝子異常の頻度とそれに伴う遺伝子発現の変化と肺腺癌の予後について検討した。【対象と方法】1996 年 11 月から 2003 年 10 月までに外科的に完全切除された腫瘍径が 2cm 以下の肺腺癌 57 症例（男性 28 例、女性 29 例、年齢は 46 から 82 歳、最終病期は I 期 50 例、II 期 2 例、III 期 5 例）を対象とした。検体は腫瘍部（57 検体）、非腫瘍部（53 検体）のメタノール固定パラフィン包埋標本を用いた。異常メチル化の解析は Methylation specific PCR 法を用いた。また 9p21 染色体領域におけるヘテロ接合性の欠失（loss of heterozygosity: LOH）の解析は変性高速液体クロマトグラフィー法を用いた。そして遺伝子発現の有無は免疫組織学的に解析した。【結果】用いた症例を小型肺腺癌組織分類（Cancer 75:2844, 1995）によって分類すると置換性増殖型のうち Type A が 3 例、Type B が 12 例、Type C が 24 例で非置換性増殖型が 18 例であった。メチル化の頻度は腫瘍部 57 検体中 23 検体（40.4%）、非腫瘍部 53 検体中 9 検体（17%）であった。患者背景因子の比較においてメチル化症例では喫煙指数 600 以上の重喫煙者、病期進行例が多かった。予後は非メチル化症例の 5 年生存率が 100% であるのに対し、メチル化症例が 74% と有意に低く予後不良であった（ $P=0.009$ ）。LOH の頻度は腫瘍部 57 検体中 23 検体（40.4%）であった。p16 蛋白の発現低下は腫瘍部 57 検体中 29 検体（50.9%）に認めた。メチル化と LOH の両方を伴う 9 例は免疫組織学的に全例が p16 蛋白陰性であった。組織亜型別のメチル化の頻度は Type A+B が 13.3%、Type C が 50%、非置換性増殖型が 50% であった。LOH の頻度は Type A+B が 6.7%、Type C が 37.5%、非置換性増殖型が 72.2% であった。p16 蛋白の発現低下の頻度は Type A+B が 20%、Type C が 54.2%、非置換性増殖型が 72.2% であった。異常メチル化と p16 蛋白陰性の頻度は Type A+B よりも Type C と肺胞上皮非置換性増殖型で有意に高率であった。【結語】p16 癌抑制遺伝子のプロモーター領域における異常メチル化と p16 蛋白の発現欠失は末梢小型肺腺癌において多段階的に蓄積することを明らかにした。そしてこれらの異常は患者の予後予測に有用な指標に成ると考えられた。