

学 位 論 文 要 旨

氏 名 平野 修平



論 文 題 目

「DJ-1 Expression Might Serve as a Biologic Marker in Patients with Bladder
Cancer (膀胱癌における生物学的マーカーとしてのDJ-1発現の検討)」

指 導 教 授 承 認 印

岩 村 正 嗣



「DJ-1 Expression Might Serve as a Biologic Marker in Patients with Bladder Cancer

（膀胱癌における生物学的マーカーとしての DJ-1 発現の検討）」

氏 名 平野 修平

【緒言】 DJ-1 蛋白の発現増加は肺癌、乳癌などで発現亢進が報告され、肺癌、膵臓癌、乳癌では血清中への分泌も報告されている。癌遺伝子の一つである DJ-1 に着目し、膀胱癌患者における血清 DJ-1 濃度の測定と膀胱癌組織中における DJ-1 発現を検討した。

【方法】 血清 DJ-1 濃度の測定は北里大学病院において採取された 192 例の膀胱癌患者血清と 20 例の尿管結石患者、100 例の健常者血清を比較し、検証した。

膀胱癌患者、尿路結石患者、健常者の血清をそれぞれ Reverse-phase protein array(RPPA)法を用いてシグナルの検出および数値化を行った。RARP 法では 4 重測定した各サンプルをコムギ胚芽無細胞系で作成した DJ-1 蛋白質で標準化した値を用いて統計解析を行った。血中抗原との関連は Mann-Whitney U 検定により算出し、診断的有用性の評価には Receiver Operating Characteristic(ROC)解析を用い、Area Under the Curve (AUC)を指標とした。さらに、1990 年から 2006 年の間に北里大学病院で根治的膀胱全摘除術を行なった 92 例の症例を対象とし、組織中の DJ-1 発現を細胞内局在にて評価し、臨床病理学因子と予後との関連を統計学的に解析した。腫瘍細胞核染色の発現が保持されている群 (核+)、低染色性もしくは染色性消失群 (-)に分け、細胞質染色は腫瘍部分と染色強度からスコアリングした細胞質スコアが平均以上の症例 (細胞質+)と平均値未満の症例 (細胞質-)に分け、計 4 群に分類し評価した。組織における臨床病理因子との関連性は χ^2 検定、生存時間分析は Kaplan-Meier 法を用いてログランク検定で評価し

Overall survival (OS), Recurrence-free survival (RFS), Cancer-specific survival (CSS) を比較した。多変量解析は Cox 比例ハザード回帰モデルを用い、予後予測因子の検討を行なった。本研究は、北里大学医学部・病院倫理委員会で承認された(B17-010, B18-149)。

【結果】 血清中の DJ-1 抗原量測定において、健常者・結石患者に比して膀胱癌患者血清で有意な発現亢進を認めた($p < 0.001$)。ROC 解析の結果、健常者は AUC = 0.88、カットオフ値 10.5 ng/ μ l の時、感度 = 83.1%、特異度 83%、尿路結石患者は AUC = 0.83、カットオフ値 12.3 ng/ μ l の時、感度 = 79.7%、特異度 75.0%で膀胱癌患者との鑑別が可能であった。DJ-1 の発現様式で、核染色発現保持 (核+)、かつ細胞質染色平均未満

(細胞質-)の群が、その他の発現様式症例と比較し、病理病期に相関を認めた ($p < 0.025$)。また、核+細胞質一群では OS、CSS、RFS においてその他の群と比較して優位に予後不良であった ($p < 0.05$)。多変量解析では DJ-1 発現が OS、RFS、CSS とそれぞれ関連しており ($p < 0.001$, $p = 0.01$, $p = 0.001$)、リンパ節転移においても独立した予後因子であった ($p = 0.008$, $p = 0.006$, $p = 0.001$)。

【結語】本研究により血清 DJ-1 蛋白質は膀胱癌の早期診断に有用であり、免疫組織学的に DJ-1 核発現が保持され、細胞質発現が低下している膀胱癌症例では、予後不良である可能性が示唆された。