様式第5号(第9条関係)

論 文 内 容 の 要 旨

報告番号		氏　名	池田朋博
The phosphorylation status of FADD is associated with biochemical recurrence after radical prostatectomy (和訳) FADDのリン酸化の状態と根治的前立腺全摘除術後の生化学的再発は関連する			

論文内容の要旨

【背景および目的】本邦において前立腺癌の発症率は増加傾向にある。多くの前立腺癌患者は、初期治療後、比較的良好な経過をたどるが、一部に予後不良の患者を認める。前立腺全摘除術後の患者の予後は、術前 PSA、臨床病期、摘出標本による Gleason score 等を用いてもなお推測が困難な場合がある。そこで、我々は、前立腺全摘除術後患者の新規の予後因子として摘出標本の Fas-associated death domain protein (FADD)のリン酸化に着目した。FADD は、death receptor family member の1つで、種々の癌細胞の Fas 誘発アポトーシスに関連していることが知られている。また、FADD は、細胞周期の G2/M 期に serine194 がリン酸化され、FADD のリン酸化は、細胞周期の調節に密接に関連していることがすでに報告されている。我々は、これまでにリン酸化 FADD が前立腺癌の進行と関連していること、リン酸化 FADD の陽性率と Gleason score との間に関連があること、さらにホルモン治療後の前立腺摘出標本のリン酸化 FADD 陽性率と生化学的再発率の間に関連があることを報告した。今回、術前無治療の前立腺全摘除術後患者においてリン酸化 FADD が新規の予後因子となり得るかについて研究を行った。
【対象と方法】対象は、1996 年から 2006 年までに奈良医大付属病院で術前無治療で前立腺全摘除術を施行した 106 症例。平均年齢 68.4 歳(53～78 歳)。生化学的再発は、PSA 0.2ng/mL 以上と定義した。術前 PSA は平均 11.8ng/mL(3.9～48.0ng/mL)で、平均観察期間は 36.4 カ月(14～85 ヶ月)であった。同症例を生化学的再発を認めた群と認めなかった群に分類した。患者背景では、2 群間で nadir PSA と臨床病期を除き有意差を認めなかった。根治的前立腺全摘除標本を用い、免疫染色で前立腺癌細胞におけるリン酸化 FADD の発現を検討し、臨床病理学的パラメーターおよび生化学的再発との関連性を解析した。
【結果】106症例中39例(36.8%)に生化学的再発を認めた。生化学的再発を認めた群ではリン酸化FADDの陽性率が有意に低値であった($p<0.001$)。また、全摘標本でGleason scoreが8～10の症例でもリン酸化FADDの陽性率が有意に低値であったが($p<0.05$)、診断時のPSA値によるリン酸化FADDの陽性率に差はみられなかった。Kaplan-Meier法による生化学的非再発率は、リン酸化FADDの陽性率が低い群(cut off値: 15%)で有意に低値を示した(5年非再発率: 86.0%vs11.0% $p<0.001$)。さらに、術前の生検標本において、術後生化学的再発を認めた群ではリン酸化FADDの陽性率が有意に低値であった($p<0.001$)。術前の生検標本と全摘標本のリン酸化FADDの陽性率の間には相関が認められた(R^2:0.389 $p<0.001$)。
【結論】術前無治療で根治的前立腺全摘除術後の患者では、摘出標本のリン酸化 FADD の発現が術後生化学的再発の予後因子となりうる。