

論 文 要 旨

Correlation Between Biomarker Candidate Proteins with the Effect of Neoadjuvant Chemoradiation Therapy on Esophageal Squamous Cell Carcinoma

〔食道扁平上皮癌におけるバイオマーカー候補蛋白と
術前化学放射線療法の効果との関連〕

野田 昌宏

【序論及び目的】

食道扁平上皮癌は消化器癌の中でも最も予後不良な癌種の一つである。近年、治療成績向上のために、術前化学療法や化学放射線療法が行われている。術前化学放射線療法の奏効例では、予後の改善が期待できるが、非奏効例では予後は不良である。術前治療を効果的に行うためには、治療前に奏効例と非奏効例を選別しうる効果予測法の確立が重要である。

食道扁平上皮癌の生検標本におけるバイオマーカー候補蛋白の発現と術前化学放射線療法の組織学的効果との関連を調べることは重要である。これまでに食道癌の術前化学放射線治療と効果に関して、分子生物学的マーカーを文献的に探索した。本研究ではこれらの中から、いくつかの重要なマーカーを選び、その組み合わせと術前化学放射線療法の効果の予測について検討した。

【材料及び方法】

1997年1月から2011年12月までの期間に、鹿児島大学病院で術前化学放射線療法を受けたのちに根治切除術が行われた食道扁平上皮癌59例を対象とした。病期分類では、Stage I, II, III, IVが各々1, 9, 29, 20例であった。化学療法は、5-FU+シスプラチンが併用され、放射線療法は計40Gy照射された。術前治療後に食道切除とリンパ節郭清術が施行された。治療開始前の腫瘍組織生検標本を用いて、既報告されている7種類のバイオマーカー候補蛋白 (p53, CDC25B, 14-3-3sigma, P53R2, ERCC1, Gli1, Nrf2) の発現を免疫染色法にて評価し、切除標本で評価した組織学的治療効果および予後との関連について検討した。

【結 果】

1. 治療開始前の腫瘍組織生検標本におけるそれぞれの蛋白発現の陽性率は、p53/ CDC25B/ 14-3-3sigma/ P53R2/ ERCC1/ Gli1/ Nrf2 で 47%/ 83%/ 68%/ 76%/ 75%/ 32% 54% であった。
2. 治療の組織学的効果判定において Grade1 が 29 例 (49.2%)、Grade2 は 14 例 (23.7%)、Grade3 は 16 例 (27.1%)であり、Grade2,3 を奏効群とした。単変量解析で、p53(-)、P53R2(-)、ERCC1(-)、Nrf2(-)群で有意に治療が奏効していた。

3. ロジスティック回帰分析による多変量解析では P53(-), P53R2(-), ERCC1(-)が組織学的効果と有意な関連性が認められた. p53 + p53R2, p53 + ERCC1, or p53R2 + ERCC1 の組み合わせは術前治療効果と相関した (p = 0.002, 0.004, 0.01)
4. 5年生存率において3種類すべての蛋白発現が陰性である群は100%, 2種類陰性の群は67%, 1種類陰性の群は37%, すべて陽性の群は19%だった. 多変量解析でもこれら3種類の蛋白発現陰性の数は独立した予後因子となった.

【結論及び考察】

本研究で我々は術前化学放射線療法の効果予測因子として、過去のレビュー論文より7つの蛋白を選択した. そのうち p53, P53R2, ERCC1 の発現陰性群は, ESCC に対する術前化学放射線療法への良好な組織学的効果及び生存率を認めた.

p53 は食道扁平上皮癌のみならず様々な癌種において癌抑制に関与しており, 細胞周期調節や DNA 損傷に続くアポトーシスを引き起こす. 免疫染色において p53 蛋白の発現は, TP53 遺伝子の変異によることが多い. しかし, p53 発現陰性の中にも化学放射線療法が奏功しない例があり, p53 発現のみで化学放射線療法の効果を予測することは難しい.

P53R2 は様々な遺伝毒性ストレスによって誘導され, リボヌクレオチド還元酵素の活性調節することにより DNA 損傷を修復する. 特に放射線感受性と関連するという報告がある. ERCC1 はヌクレオチド除去修復において大きな役割を担っている. 特にプラチナ-DNA 付加化合物を除去することより ERCC1 発現とプラチナ製剤抵抗性との関連が報告されている.

p53 は化学療法, 放射線療法両方への感受性と関連し, P53R2 は放射線療法, ERCC1 はプラチナ製剤への感受性と関連していると考えられる. これら3種類の蛋白発現ステータスを組み合わせることによって, ESCC 患者に対する術前化学放射線療法のより正確な効果予測が可能になると考えられる.

(Annals of Surgical Oncology Vol.25 449-455 2018年 2月掲載)