

学 位 論 文 要 約

博士論文題目食道扁平上皮癌における c-Met の発現と分子標的治療のターゲット分子としての有用性の検討.....

.....東北大学大学院医学系研究科.....医科学専攻

.....外科病態学講座.....先進外科学分野

氏名.....小澤 洋平.....

【研究背景・目的】

食道扁平上皮癌は、一般的に転移・浸潤を来たしやすく予後不良な癌として知られている。近年種々の癌腫において、分子標的治療薬が使用可能となり抗腫瘍効果を発揮しているが、食道扁平上皮癌においては臨床応用可能な有効な分子標的治療の標的分子が十分に同定されていないのが現状である。そこで本研究では、食道扁平上皮癌における c-Met と、そのリガンドである肝細胞増殖因子 (Hepatocyte growth factor : HGF) の発現動態を免疫組織化学的に評価し、個々の症例の臨床病理学的因子との関係を明らかにするとともに、c-Met 阻害剤の作用やその機序について *in vitro* で検討を行った。

【研究対象と方法】

2000 年 1 月から 2006 年 12 月までに東北大学病院移植再建内視鏡外科にて手術を施行した、術前未治療の食道扁平上皮癌患者 104 名を対象とした。各症例の手術標本に対し c-Met と HGF の免疫組織化学を施行し、患者の臨床病理学的因子や生存との関連を検討した。加えてヒト食道扁平上皮癌細胞株 (KYSE150、KYSE170、KYSE180) を用いて細胞内の c-Met と HGF の mRNA の発現量を計測した。さらに細胞株 (KYSE170) に HGF や c-Met 阻害剤 (PF-2341066 ; Crizotinib) を添加し、増殖試験、浸潤試験にて細胞の機能評価を施行した。加えて、c-Met とそのシグナル伝達の下流にある分子 (MAPK、Akt) の活性化の動態を蛋白発現量で比較し検討した。

【結果】

免疫組織化学的検討にて、c-Met の高発現群は腫瘍の壁深達度・進行度に関して統計学的に有意な相関が認められた。一方 HGF の高発現群は腫瘍径・組織型・リンパ節転移との相関が確認された。しかしながら、c-Met と HGF の発現には有意な相関関係は認められなかった。患者の生存率との関係性を検討したところ、c-Met 高発現群は 5 年全生存率・死因調整生存率 (cause specific survival : CSS) とともに有意に低く、さらに多変量解析ではリンパ節転移とともに c-Met 高発現が食道扁平上皮癌患者における独立した予後不良因子であることが明らかとなった。機能実験では、HGF が存在する環境において c-Met 阻害剤の添加で細胞の増殖能・浸潤能が有意に低下した。また、c-Met 阻害剤はリン酸化 c-Met とその下流のシグナル伝達物質のリン酸化蛋

（書式 18）課程博士

白発現量を有意に低下させることを確認した。

【結論】

以上の結果から、食道扁平上皮癌組織における c-Met 高発現は患者の独立した予後不良因子とであり、c-Met の発現は食道扁平上皮癌の増殖・浸潤を助長させる一因であることが示唆された。また、遺伝子変異や増幅などについて今後のさらなる検討が必要ではあるが、c-Met は食道扁平上皮癌において新たな治療標的となりうる可能性が考えられる。