

氏名	あかいし りゅうじろう 赤石 隆二郎
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	2021年3月25日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程)医科学専攻
学位論文題目	術前化学放射線療法を施行した食道扁平上皮癌における Keap1 - Nrf2 経路関連因子, TXNRD1 及び HO-1 の病理学的検討
論文審査委員	主査 教授 亀井 尚 教授 笹野 公伸 教授 今谷 晃

論文内容要旨

学籍番号: B7MD5003

氏名: 赤石 隆二郎

本文:

【背景】TXNRD1 及び HO-1 は Keap1 - Nrf2 経路での酸化ストレス応答に重要な役割を果たしている抗酸化タンパク質である。食道扁平上皮癌患者では、これらの発現動態と術前化学放射線療法に対する治療効果との相関及び、化学放射線療法前後での発現動態の変化に関しては明らかにされていない。さらに臨床的に重要なリンパ節転移巣でのこれらの抗酸化タンパク質の発現と術前化学放射線療法に対する治療効果との相関及び、原発巣とリンパ節転移巣での発現動態の差異も不明である。

【目的】本研究では、Keap1-Nrf2 経路により誘導される抗酸化タンパク質の発現動態について検討することで、NACRT 後の予後予測因子、NACRT 前後の抗酸化タンパクの発現動態と治療抵抗性との関係、リンパ節転移巣における抗酸化タンパク質の発現動態と治療抵抗性との関係、について明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】2011年から2015年に東北大学病院移植再建内視鏡外科において、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 9906 trial のプロトコルで1コース術前化学放射線療法を実施後、食道切除術を施行した69症例を対象とした。

Nrf2, Keap1, TXNRD1, HO-1 及び、ROS レベルの評価として 8-OHdG, 細胞増殖能の評価として Ki-67 標識率を用いて免疫組織化学的検討を加えた。これらの因子の個々の症例における発現動態と治療成績(全生存率, 無病生存率), 臨床病理学的因子(pT, pN, pStage, G, ly, v), 並びに術前化学放射線療法の組織学的治療効果判定との関係を中心に検索し、併せて各因子と原発巣とリンパ節転移巣での発現動態の相関関係、術前化学放射線療法前後の発現動態の変化(Δ)についても検討を加えた。

【結果】切除検体の検討では、Nrf2, TXNRD1, HO-1 発現の高発現群で有意に NACRT への抵抗性を認めた。生検検体での検討では、Nrf2, TXNRD1, HO-1 の高発現群で有意に腫瘍縮小効果の減弱を認めた。さらに治療抵抗群において、TXNRD1 Δ 及び HO-1 Δ は有意に高く、8-OHdG Δ は有意に低かった。また、リンパ節転移巣では原発巣と比較して Nrf2, Keap1, TXNRD1, HO-1 の発現及び Ki-67 標識率が有意に低かった。予後の検討では、切除検体では Nrf2, TXNRD1, HO-1 の高発現群で全生存率, 無病生存率の有意な低下を、生検検体では Nrf2, TXNRD1 の高発現群で全生存率の有意な低下を、リンパ節転移症例では HO-1 の高発現群で全生存率の有意な低下を認めた。

【結論】本研究により、Keap1 - Nrf2 経路の活性化による TXNRD1 や HO-1 の発現亢進が化学放

(書式 1 2)

射線療法への抵抗性と予後不良へ関与し, NACRT 前後の TXNRD1 及び HO-1 の発現の変化の違いが治療抵抗性に関与していることが示唆された. また, 原発巣とリンパ節転移巣における Keap1-Nrf2 経路の活性化の違いを明らかにし, 治療法選択の指標となり得ることが示唆された.

審査結果の要旨

博士論文題目術前化学放射線療法を施行した食道扁平上皮癌における Keap1・Nrf2 経路関連因子, TXNRD1 及び HO-1 の病理学的検討.....

所属専攻・分野名医科学.....専攻・消化器外科学 分野.....
学籍番号...B7MD5003.....氏名.....赤石 隆二郎.....

本邦では食道扁平上皮癌（ESCC）の Stage II, IIIに相当する患者に対しては、術前化学療法（NAC）とその後の根治手術が標準治療として確立されているが治療抵抗例が問題となっている。術前化学放射線療法（NACRT）も術前治療の選択肢の一つであるが、本邦では局所進行例を対象に実施している施設があるものの、現時点で NACRT を推奨するだけの十分な臨床的な根拠は得られていない。食道扁平上皮癌の治療ではこれらの術前療法への治療抵抗性を如何にして克服するのが大きな臨床的問題になっている。

NACRT において、活性酸素種(ROS)を介した細胞傷害効果が重要な役割を果たしている。TXNRD1 及び HO-1 は Keap1-Nrf2 経路により発現が誘導される抗酸化タンパク質であり、ROS の排除及び腫瘍の増殖・成長促進因子として働くとされる。食道扁平上皮癌患者では、これらの発現動態と術前化学放射線療法に対する治療効果との相関及び、化学放射線療法前後での発現動態の変化に関しては明らかにされていない。さらに臨床的に重要なリンパ節転移巣でのこれらの抗酸化タンパク質の発現と術前化学放射線療法に対する治療効果との相関及び、原発巣とリンパ節転移巣での発現動態の差異も不明である。

本研究は、食道扁平上皮癌において TXNRD1 及び HO-1 の発現と NACRT 抵抗性との関連について示した初めての研究である。NACRT 前生検検体及び NACRT 後切除検体における TXNRD1 や HO-1 の発現亢進が化学放射線療法への抵抗性と予後不良へ関与し、生存率の低下に繋がることが明らかにされた。また、治療抵抗群で TXNRD1, HO-1 の NACRT 前後での発現が有意に亢進していること、リンパ節転移巣では原発巣と比較してこれらの抗酸化タンパク質及び Keap1-Nrf2 経路の活性化が低く、リンパ節転移を有する症例では NACRT が有効となる可能性があることが併せて示された。

本研究の結果より、TXNRD1, HO-1 の発現は NACRT の治療効果予測に応用可能であり、リンパ節転移を有する症例の治療法選択の指標にもなり得ると考えられ、臨床的に意義の高い研究である。よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。