氏　　名	岡本　宏史（おかもと　ひろし）
学位の種類	博士（医学）
学位授与年月日	平成25年3月27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	食道扁平上皮癌の化学放射線抵抗性に関する臨床病理・免疫組織化学的検討
論文審査委員	主査　教授　大内　憲明　　教授　笹野　公伸 教授　海野　倫明　　教授　神宮　啓一

論文内容要旨

【研究背景・目的】根治的化学放射線療法は、食道扁平上皮癌に対する治療の1つとして確立され、手術単独治療に匹敵する治療とされている。しかしながら、治療後の遺残症例や、再発症例の予後は悪く、治療の普及とともにその対策が問題となっている。また、根治的化学放射線療法の適応や、治療の感受性については定まった見解はまだないのが実情である。本研究では、食道扁平上皮癌の根治的化学放射線療法後の遺残・再発に対する食道切除術、いわゆるサルベージ手術切除標本を用いて病理組織学的ならびに免疫組織化学的に検索し、化学放射線抵抗性や予後に関わる臨床病理学的因子、バイオマーカーを同定し、食道扁平上皮癌の治療戦略の一助となる事項を探求することを目的とした。

【対象と方法】2001年9月から2008年11月に東北大学病院移植再建内視鏡外科においてサルベージ食道切除術を施行した、臨床的に遺残症例群38例と、再発症例群24例を対象とし、切除標本について臨床病理学的および免疫組織化学的に分析を行った。治療前生検組織標本ではMDM2発現の検討も行った。また、2001年10月～2007年12月にJCOG 9906プロトコルに準じて根治的化学放射線療法を行った切除可能胸部食道扁平上皮癌79例の治療前生検組織を用いたMDM2発現の検討も加えた。

【結果】

1．遺残症例群では再発症例群に比べ、Murine double minute 2 (MDM2)陽性率が有意に高かった。
2．遺残症例群では再発症例群に比べ、統計学的有意差はなかったものの、Ki-67陽性率が高い傾向であった。
3．遺残症例群ではp16陰性、CD133陰性の症例で有意に全生存率が不良であった。
4．治療前生検組織でのMDM2陽性率に関して、Stage III症例において化学放射線療法後Failure群(遺残および再発症例)は、CR継続症例よりも有意に高かった。

【結論】MDM2は化学放射線抵抗性と密接に関連し、食道扁平上皮癌における治療感受性予測に有効なマーカーであることが示された。また、根治的化学放射線療法後の遺残症例においては、p16とCD133はサルベージ手術後の予後予測に有効なマーカーであることが示唆された。さらに、根治的化学放射線療法後の再発症例はその増殖能が高く、速やかな対処が必要であることが示された。これらの結果は、臨床において食道扁平上皮癌の治療戦略の一助となるものと考えられる。

【所定様式⑬No.1】大学院の課程による者（課程博･医学）

審　査　結　果　の　要　旨

博士論文題目　食道扁平上皮癌の化学放射線抵抗性に関する臨床病理・免疫組織化学的検討

所属専攻・分野名　医科学専攻　・　先進外科学　分野

学籍番号　　氏名　岡本　宏史

根治的化学放射線療法は、食道扁平上皮癌に対する治療の１つとして確立され、手術単独治療に匹敵する治療とされている。しかしながら、治療後の遺残症例や、再発症例の予後は悪く、治療の普及とともにその対策が問題となっている。また、根治的化学放射線療法の適応や、治療の感受性については定まった見解はまだないのが実情である。さらに、食道扁平上皮癌の根治的化学放射線療法後の遺残・再発に対する食道切除術、いわゆるサルベージ食道切除術は手術難易度や周術期合併症・死亡率が高いこともあり、限られた施設でのみ行われているのが実情で、その切除標本に関しての詳細な検討はない。そこで筆者は、初めてサルベージ手術切除標本を用いて病理組織学的ならびに免疫組織化学的に検索し、化学放射線抵抗性や予後に関わる臨床病理学的因子・バイオマーカーを同定し、食道扁平上皮癌の治療戦略の一助となる事項を探求することを目的として研究を開始した。筆者は2001年9月から2008年11月に東北大学病院移植再建内視鏡外科においてサルベージ食道切除術を施行した臨床的に遺残症例群38例と、再発症例群24例を対象とし、切除標本について臨床病理学的および免疫組織化学的に分析を行った。治療前生検組織標本ではMDM2発現の検討も行った。また、2001年10月～2007年12月にJCOG 9906プロトコルに準じて根治的化学放射線療法を行った切除可能胸部食道扁平上皮癌79例の治療前生検組織を用いたMDM2発現の検討も加えた。これにより、以下の結果を得た。

１．遺残症例群では再発症例群に比べ、Murine double minute 2 (MDM2)陽性率が有意に高かった。

２．遺残症例群では再発症例群に比べ、統計学的有意差はなかったものの、Ki-67陽性率が高い傾向であった。

３．遺残症例群ではp16陰性、CD133陰性の症例で有意に全生存率が不良であった。

４．治療前生検組織でのMDM2陽性率に関して、Stage III症例において化学放射線療法後Failure群(遺残および再発症例)は、CR継続症例よりも有意に高かった。

結論として本研究は、MDM2が化学放射線抵抗性と密接に関連し、食道扁平上皮癌における治療感受性予測に有効なマーカーであることを示し、また、根治的化学放射線療法後の遺残症例においては、p16とCD133はサルベージ手術後の予後予測に有効なマーカーであることを示した。さらに、根治的化学放射線療法後の再発症例はその増殖能が高く、速やかな対処が必要であることが示された。これらの結果は、臨床において食道扁平上皮癌の治療戦略の一助となるものと考えられる。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。