

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	佐藤 洋
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大博 (医) 第 1805 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
博士論文名	切除不能・再発大腸癌における NAD(P)H: Quinone Oxidoreductase1 発現の臨床的意義
論文審査委員	主査 教授 寺井 崇二 副査 教授 味岡 洋一 副査 教授 若井 俊文

博士論文の要旨

【背景と目的】

近年、大腸癌化学療法は著しく、進行再発大腸癌の生存期間中央値が2年を超えるまでに延長している。この生存期間延長に抗 vascular endothelial growth factor(VEGF)抗体薬や抗 epidermal growth factor receptor(EGFR)抗体薬といった分子標的治療薬の果たす役割は大きい。

KRAS 遺伝子測定は抗 EGFR 抗体薬の治療効果予測因子であり、変異型では抗 ERFR 抗体薬の効果は認められない。しかし、大規模臨床試験の結果から、KRAS 遺伝子野生型であっても奏効率の上乗せは 10-30%であり、KRAS 遺伝子を介さない別経路の抗癌剤耐性機序の存在が注目されている。

NAD(P)H: quinone oxidoreductase1(NQO1)は、抗癌剤や放射線照射耐性に関与する抗酸化ストレス蛋白であり、胃癌、肺癌、腎臓癌などの領域で各癌腫と NQO1 発現の関与が報告されており、前述の耐性機序に関与している可能性がある。

申請者は、大腸癌における NQO1 の発現を免疫組織化学検査で解析し、NQO1 発現が KRAS 遺伝子野生型および変異型切除不能・再発大腸癌における予後に関与するかを検証することを目的として本研究を行った。

【対象と方法】

2007年3月から2013年1月に切除不能・再発大腸癌と診断され、新潟大学医歯学総合病院消化器・一般外科で治療を行った51例を対象とした。

対象症例の外科切除標本または生検標本を使用して、KRAS 遺伝子 codon12,13,61 の変異を検索した。また、NQO1 モノクローナル抗体を用いて NQO1 発現の有無を評価し、発現陽性群、陰性群の2群に分類して、臨床病理学的因子を比較検討した。

さらに、NQO1 発現、KRAS 遺伝子変異別に生存期間解析を行った。2群間の臨床病理学的因子は、Mann-Whitney U 検定または Fisher の直接確率法を用いて比較した。

生存解析は死亡を end point として、累積生存率を Kaplan-Meier 法で算出し、log-rank 検定を用いて比較した。

【結果】

1. 対象 51 例の患者背景

男性 29 例, 女性 22 例で年齢中央値は 62 歳であった。原発部位は右側結腸が 11 例 (21.6%) 左側結腸が 9 例(17.6%), 直腸が 31 例(60.8%)であった。KRAS 遺伝子野生型は 33 例(64.7%), 変異型は 18 例(35.3%)であった。NQO1 発現陽性が 40 例(78.4%), 陰性が 11 例(21.6%)であった。対象 51 例の治療開始後の観察期間中央値は 21 ヶ月(1-78 ヶ月)であった。

2. NQO1 発現陽性群と NQO1 発現陰性群の臨床病理学的特徴

NQO1 発現陽性群, 陰性群の 2 群に分けて検討した。両群の間で, 原発巣部位($P=0.732$)や組織型 ($P=0.565$)などの臨床病理学的因子に差はみられなかった。KRAS 遺伝子変異の有無($P=0.488$), EGFR 発現($P=0.617$)に差はみられず, 切除不能・再発部位に対する外科治療の介入についても両群に差はみとめなかった($P=0.190$)。

3. NQO1 発現陽性群と陰性群の生存期間, KRAS 野生型と変異型の生存期間

対象 51 例において, NQO1 発現の有無, KRAS 遺伝子変異の有無についてそれぞれの生存期間解析を行った。本検討では, NQO1 発現の有無, KRAS 遺伝子変異の有無いずれにおいても生存期間に有意差はみられなかった($P=0.453, P=0.089$)。

4. NQO1 発現解析と KRAS 遺伝子変異検査の組み合わせによる生存期間の検証

NQO1 発現解析と KRAS 遺伝子変異検査を組み合わせることで, 生存期間が有意に層別化された ($P=0.049$)。KRAS 野生型かつ NQO1 発現陰性群の MST は 46 ヶ月であり, KRAS 変異型かつ NQO1 発現陽性群の 21 ヶ月($P=0.042$), KRAS 変異型かつ NQO1 発現陰性群の 15 ヶ月($P=0.007$)に対して有意に予後良好であった。また, KRAS 野生型に限ると, 対象症例の MST は NQO1 発現陰性群で 46 ヶ月, NQO1 発現陽性群で 26 ヶ月であり, NQO1 発現陰性群で予後が良好である傾向を示した($P=0.074$)。

【考察】

本研究では, NQO1 発現解析と KRAS 遺伝子変異検査を組み合わせることによって, 切除不能・再発大腸癌の生存期間が有意に層別化されることを明らかにした。さらに KRAS 野生型に限って比較すると, NQO1 発現陰性群は陽性群と比べて予後が良好である傾向を示した($P=0.074$)。一方, KRAS 変異型においては両群間に差を認めなかった($P=0.31$)。

本研究の結果から, KRAS 野生型かつ NQO1 発現陰性群は, 良好な予後が期待できると考えられる。したがって, この条件に合致する症例では, 複数の遠隔転移を認めた場合でも, 切除を含めた集学的治療を積極的に行うといった治療戦略を考慮するなど, 臨床的な応用が期待できる。

審査結果の要旨

近年, 大腸癌化学療法は著しく, 進行再発大腸癌の生存期間中央値が 2 年を超えるまでに延長している。KRAS 遺伝子測定は抗 EGFR 抗体薬の治療効果予測因子であり, 変異型では抗 ERFR 抗体薬の効果は認められない。NAD(P)H: quinone oxidoreductase1(NQO1)は, 抗癌剤や放射線照射

耐性に關与する抗酸化ストレス蛋白であり、前述の耐性機序に關与している可能性がある。申請者は、大腸癌におけるNQO1の発現を免疫組織化学検査で解析し、NQO1発現がKRAS遺伝子野生型および変異型切除不能・再発大腸癌における予後に關与するかを検証した。2007年3月から2013年1月に切除不能・再発大腸癌51例を対象とした。KRAS遺伝子野生型は33例(64.7%)、変異型は18例(35.3%)であった。NQO1発現陽性が40例(78.4%)、陰性が11例(21.6%)であった。対象51例の治療開始後の観察期間中央値は21ヶ月(1-78ヶ月)であった。NQO1発現解析とKRAS遺伝子変異検査を組み合わせることで、生存期間が有意に層別化された(P=0.049)。NQO1発現解析とKRAS遺伝子変異検査を組み合わせることによって、切除不能・再発大腸癌の生存期間が有意に層別化されることを明らかにした。

本研究の結果から、KRAS野生型かつNQO1発現陰性群は、良好な予後が期待できると考えられた。

以上の結果は学位論文として価値があると審査した。