

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 須藤 翔
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第776号
学位授与の日付 平成29年9月20日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 肝内胆管癌におけるNAD(P)H: quinone oxidoreductase-1発現の臨床的意義

論文審査委員 主査 教授 味岡 洋一
副査 教授 寺井 崇二
副査 教授 若井 俊文

博士論文の要旨

【背景と目的】NAD(P)H: quinone oxidoreductase-1 (NQO1) は、生体異物である quinone 類の2電子還元反応を触媒し、低毒化または無毒化する働きを有する。生体内では、酸化ストレスに応じて転写因子である nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) が核内に移行することで、NQO1の転写が活性化される。正常細胞においては、NQO1は酸化ストレスから細胞を守り、発癌を抑制している。乳癌や大腸癌、肺癌、肝細胞癌、膵癌などにおける変異NQO1発現に関する報告が散見されるが、肝内胆管癌におけるNrf2およびNQO1発現と術後成績との関連は未解明である。本研究の目的は、肝内胆管癌におけるNrf2およびNQO1発現が予後に与える影響を明らかにすることである。

【方法】1992年1月から2012年10月までに当科で切除された肝内胆管癌43例を対象とし、Nrf2およびNQO1発現を免疫組織化学にて検討した。同一標本内の非腫瘍性肝内胆管上皮細胞をコントロールとして、腫瘍細胞のNrf2およびNQO1発現を発現陽性と発現欠失とに分類した。NQO1発現欠失例は、非腫瘍性肝内胆管上皮細胞のNQO1発現は陽性だが腫瘍細胞のNQO1発現が欠失した“NQO1発現陰性化”群と、非腫瘍性肝内胆管上皮細胞がNQO1遺伝子多型によりNQO1発現欠失を示す“Polymorphism”群の2群に分類した。13種類の臨床病理学的因子に関して単変量解析 (log-rank 検定)、多変量解析 (Cox 比例ハザードモデル) を行った。経過観察期間中央値は45か月であった。

【結果】Nrf2 およびNQO1発現 : Nrf2発現陽性は31例、発現欠失は12例であり、NQO1発現陽性は28例、発現欠失は15例であった。Nrf2発現とNQO1発現との間に有意な関連を認めた ($P = 0.012$)。NQO1発現様式と腫瘍の組織分化度に関しては、NQO1発現欠失を示す頻度は高分化型で10% (10例中1例)、中～低分化型では42% (33例中14例)であった。術後成績に影響を与える臨床病理学的因子 : 全症例の累積3年生存率は44%、生存期間中央値は22か月であった。単変量解析では、TNM Stage III-IVB ($P < 0.001$)、pT3-4 ($P = 0.038$)、pN1 ($P = 0.002$)、pM1 ($P < 0.001$)、腫瘍径 ≥ 5.0 cm ($P = 0.022$)、癌遺残度R1 ($P = 0.014$)、NQO1発現欠失 ($P = 0.009$)、これら7種類の臨床病理学的因子が術後成績不良な因子であった。NQO1発現欠失群 (累積3年生存率13%、生存期間中央値18か月) はNQO1発現陽性群 (累積3年生存率60%、生存期間中央値66か月) と比較して有意に術後成績不良であった ($P = 0.009$)。一方、Nrf2発現と術後成績に有意な関連は認められなかった ($P = 0.172$)。多変量解析では、pN1 ($P = 0.003$)、pM1 ($P = 0.007$)

およびNQO1 発現欠失 ($P < 0.001$) が独立した予後不良因子であった。NQO1 遺伝子多型およびNQO1 発現陰性化: NQO1 発現欠失 15 例中, Polymorphism 群は 10 例, NQO1 発現陰性化群は 5 例であり, 肝内胆管癌切除例において, NQO1 遺伝子多型により NQO1 発現欠失を示す頻度は 23% (43 例中 10 例) と推定された。NQO1 発現陰性化群が最も術後成績不良(累積 3 年生存率 0%, 生存期間中央値 18 か月)であり, Polymorphism 群は累積 3 年生存率 30%, 生存期間中央値 15 か月, NQO1 発現陽性群が最も術後成績良好(累積 3 年生存率 60%, 生存期間中央値 66 か月)であった ($P = 0.029$)。

【考察】本研究は, NQO1 発現欠失が肝内胆管癌における独立した予後不良因子であることを明らかにした。NQO1 発現欠失は, より分化度の低い腫瘍で認められる傾向があり, NQO1 発現欠失が腫瘍の脱分化に影響する可能性が示唆された。一方, Nrf2 発現と術後成績との間に有意な関連は認められなかった。また, Nrf2 発現陽性 31 例のうち 7 例(23%)は NQO1 発現欠失を示した。Nrf2 の下流の転写酵素である NQO1 だが, 両者の発現や術後成績との関連が必ずしも一致しないという結果からは, NQO1 遺伝子多型の影響や Nrf2 を介さない NQO1 発現経路の存在が示唆される。本研究は, 遺伝子多型により NQO1 発現が欠失した肝内胆管癌症例は予後不良であることを示すと同時に, 腫瘍細胞のみ NQO1 発現が陰性化した症例は, 予後がより不良である可能性を示した。過去に同様の研究結果は報告されておらず, さらなる研究の継続が必要と考える。NQO1 は様々な抗癌剤の生体内活性に影響することが知られおり, NQO1 の阻害剤としての性質を持つ dicoumarol が, 肝内胆管癌細胞株に対する gemcitabine の細胞傷害性を増強させたとする研究報告がある。NQO1 発現が欠失した肝内胆管癌症例は予後不良であるが, その一方で gemcitabine などの抗癌剤に対する感受性が高いことを鑑みれば, 補助化学療法の良い適応となる可能性がある。

【結論】NQO1 発現欠失は, 肝内胆管癌における独立した予後不良因子である。NQO1 発現欠失例には, 遺伝子多型により NQO1 発現が欠失した症例と, NQO1 発現陰性化症例が含まれ, NQO1 発現陰性化群の予後はより不良である可能性が示唆される。

審査結果の要旨

NAD(P)H: quinone oxidoreductase-1 (NQO1) は, nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) を転写因子として活性化され, 細胞を酸化ストレスから守り, 発癌を抑制している。本研究は, 肝内胆管癌における Nrf2 および NQO1 発現が予後に与える影響を明らかにすることを目的とした。

肝内胆管癌 43 例を対象とし, Nrf2 および NQO1 発現を免疫組織化学にて検討した。腫瘍細胞の Nrf2 および NQO1 発現を発現陽性と発現欠失とに分類した。NQO1 発現欠失例は, 非腫瘍性肝内胆管上皮細胞の NQO1 発現は陽性だが腫瘍細胞の NQO1 発現が欠失した“NQO1 発現陰性化”群と, 非腫瘍性肝内胆管上皮細胞が NQO1 遺伝子多型により NQO1 発現欠失を示す“Polymorphism”群の 2 群に分類した。①Nrf2 および NQO1 発現: Nrf2 発現と NQO1 発現との間に有意な関連を認めた ($P = 0.012$)。②術後成績に影響を与える臨床病理学的因子: 単変量解析では以下の 7 個の臨床病理学的因子が予後不良因子であった。TNM Stage III-IVB ($P < 0.001$), pT3-4 ($P = 0.038$), pN1 ($P = 0.002$), pM1 ($P < 0.001$), 腫瘍径 ≥ 5.0 cm ($P = 0.022$), 癌遺残度 R1 ($P = 0.014$), NQO1 発現欠失 ($P = 0.009$)。Nrf2 発現と術後成績に有意な関連は認められなかった ($P = 0.172$)。多変量解析では, pN1 ($P = 0.003$), pM1 ($P = 0.007$), NQO1 発現欠失 ($P < 0.001$) が独立した予後不良因子であった。③NQO1 遺伝子多型およびNQO1 発現陰性化: NQO1 遺伝子多型により NQO1 発現欠失を示す頻度は 23% (43 例中 10 例) と推定された。NQO1 発現陰性化群が最も術後成績不良(累積 3 年生存率 0%, 生存期間中央値 18 か月)であった ($P = 0.029$)。

以上のことから、NQO1 発現欠失は肝内胆管癌における独立した予後不良因子である。NQO1 発現欠失例には、遺伝子多型により NQO1 発現が欠失した症例と、NQO1 発現陰性化症例が含まれ、NQO1 発現陰性化群の予後はより不良である可能性が示唆された。

本論文は、NQO1 発現の有無が肝内胆管癌の予後に影響を与えており、発現欠失が独立予後不良因子であることを明らかにした点で、学位論文としての価値を認める。