

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	相馬 大輝
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 814 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	大腸癌肝転移に対する術前化学療法：NQO1 発現を用いた治療効果予測の可能性
論文審査委員	主査 教授 西條 康夫 副査 准教授 山際 訓 副査 教授 若井 俊文

博士論文の要旨

【緒言】近年の大腸癌に対する化学療法の進歩を背景として大腸癌肝転移に対して術前化学療法を実施する機会が増えつつあり、大腸癌肝転移に対する術前化学療法の治療効果を予測することは临床上、重要な課題となっている。抗酸化ストレス蛋白である NAD (P) H : quinone oxidoreductase-1 (NQO1) は種々の癌腫で化学療法に対する感受性との関連が示唆されている。本研究では、NQO1 発現が大腸癌肝転移に対する術前化学療法の治療効果予測因子となり得るかどうかを評価する。

【対象と方法】当科で 2005 年 1 月から 2013 年 12 月までの期間において術前化学療法実施後に初回肝切除が施行された大腸癌肝転移 23 例を対象とした。術前化学療法の治療効果は、肝切除前の CT 検査で RECIST (version 1.1) を用いて判定するとともに、切除標本で大腸癌取扱い規約第 8 版に従って組織学的に判定した。NQO1 発現の有無は、切除標本で NQO1 モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学を行うことで同定した。肝転移巣の腫瘍細胞が NQO1 発現陰性を示す場合、同一標本内の非腫瘍性大型胆管上皮細胞も NQO1 発現陰性であれば NQO1 遺伝子多型ありと判定した。

【結果】23 例における術前化学療法の RECIST による治療効果判定は、PR (Partial Response : 部分奏効) が 14 例、SD (Stable Disease : 安定) が 8 例、PD (Progressive Disease : 進行) が 1 例であり、奏効率は 61%であった。術前化学療法の組織学的な治療効果判定は、Grade 0 が 3 例、Grade 1 が 9 例、Grade 2 が 11 例であった。23 症例中 15 例 (65%) が肉眼的肝転移巣における NQO1 発現陽性であり、8 例 (35%) が NQO1 発現陰性であった。NQO1 発現陰性の 8 例中、非腫瘍性大型胆管上皮細胞が NQO1 発現陰性を示す NQO1 遺伝子多型が 6 例で認められた。肉眼的肝転移巣の NQO1 発現の有無と術前化学療法の RECIST および組織学的治療効果判定との間に明らかな関連を認めなかった (各々、 $P=0.400$, $P=0.193$)。一方、NQO1 遺伝子多型の有無と術前化学療法の RECIST による治療効果判定との関連を検討すると、NQO1 遺伝子多型を認めた 6 例全例が PR を示したのに対し、NQO1 遺伝子多型を認めなかった 17 例では 8 例 (47%) が PR であり、NQO1 遺伝子多型により NQO1 発現陰性の症例では有意に奏効率が高かった ($P=0.048$)。

【考察】本研究では、肉眼的肝転移巣における術前化学療法に対する RECIST ガイドラインによる治療効果判定と肝内微小転移巣の有無との間に関連はみられなかった。また、肉眼的肝転移巣

における術前化学療法に対する RECIST を用いた治療効果判定と組織学的な治療効果判定との間にも明らかな関連は認められなかった。このことは、諸家が報告しているように、RECIST ガイドラインによる画像上の標的病変の大きさの変化を用いた化学療法の治療効果判定の限界を示していると考えられる。NQO1 には、C609T の置換により特徴づけられる遺伝子多型が知られており、この多型は人口の 4.4%–20.3% に認められるミスセンス遺伝子変異である。実際に、NQO1 遺伝子多型による NQO1 発現の欠失が、発癌の感受性を高めていることが種々の癌腫で報告されている。本研究でも、少数例の検討ではあるが、NQO1 遺伝子多型によると考えられる NQO1 の発現欠失が 26% の頻度で観察された。また、NQO1 遺伝子多型を認めた症例では、認めなかった症例と比較して、術前化学療法の奏効率が有意に高かった。本研究の結果から、NQO1 が遺伝子多型により発現していない症例は化学療法に対する感受性が高く、NQO1 の遺伝子多型は術前化学療法の大腸癌肝転移に対する治療効果を予測するマーカーの 1 つになり得ることが示唆された。

【結語】NQO1 が遺伝子多型により発現していない大腸癌肝転移症例は化学療法に対する感受性が高く、NQO1 遺伝子多型は大腸癌肝転移に対する術前化学療法の治療効果を予測する有望なバイオマーカーの候補の 1 つである。

審査結果の要旨

近年、大腸癌肝転移に対して術前化学療法を実施する機会が増えつつあり、術前化学療法の治療効果を予測することは重要な課題である。抗酸化ストレス蛋白である NAD (P) H : quinone oxidoreductase-1 (NQO1) は化学療法に対する感受性との関連が示唆されている。本研究では、NQO1 発現が大腸癌肝転移に対する術前化学療法の治療効果予測因子となり得るか否かを評価する。2005 年 1 月から 2013 年 12 月までの期間において術前化学療法実施後に初回肝切除が施行された大腸癌肝転移 23 例を対象とした。NQO1 発現の有無は、切除標本で NQO1 モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学を行うことで同定した。肝転移巣の腫瘍細胞が NQO1 発現陰性を示す場合、同一標本内の非腫瘍性大型胆管上皮細胞も NQO1 発現陰性であれば NQO1 遺伝子多型ありと判定した。23 例の術前化学療法治療効果判定は、PR が 14 例、SD が 8 例、PD が 1 例であり、奏効率は 61% であった。23 症例中 15 例 (65%) が肉眼的肝転移巣における NQO1 発現陽性であり、8 例 (35%) が NQO1 発現陰性であった。NQO1 発現陰性の 8 例中、非腫瘍性大型胆管上皮細胞が NQO1 発現陰性を示す NQO1 遺伝子多型が 6 例で認められた。NQO1 発現の有無と術前化学療法効果判定との間に明らかな関連を認めなかった。一方、NQO1 遺伝子多型を認めた 6 例全例が PR を示したのに対し、NQO1 遺伝子多型を認めなかった 17 例では 8 例 (47%) が PR であり、NQO1 遺伝子多型により NQO1 発現陰性の症例では有意に奏効率が高かった ($P=0.048$)。

本研究は、NQO1 が遺伝子多型により発現していない症例は化学療法に対する感受性が高く、NQO1 の遺伝子多型は術前化学療法の大腸癌肝転移に対する治療効果を予測するマーカーの 1 つになり得ることを初めて示した点で、学位に値すると判断した。