

論 文 内 容 要 旨

題目 CXCR4 Expression is Associated with Poor Prognosis in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma

(CXCR4 発現は食道扁平上皮癌における予後不良因子となる)

著者 Masakazu Goto, Takahiro Yoshida, Yota Yamamoto, Yoshihito Furukita, Seiya Inoue, Satoshi Fujiwara, Naoya Kawakita, Takeshi Nishino, Takuya Minato, Yasuhiro Yuasa, Hiromichi Yamai, Hirokazu Takechi, Junichi Seike, Yoshimi Bando and Akira Tangoku

平成 28 年発行 Annals of Surgical Oncology に掲載予定

内容要旨

消化管悪性疾患のなかでも食道癌の予後は不良である。手術手技、周術期化学療法、化学放射線療法の進歩によりⅡ～Ⅲ期の進行食道癌の予後改善が報告されているが、食道癌全体の5年生存率はいまだに60%程度に留まる。この進行食道癌治療においては周術期化学療法の果たす役割が特に重要と考えられているが、治療効果と予後は個々人において異なるため、効果・予後予測因子としてのバイオマーカー検索が必要と考えられている。ケモカインは好中球遊走を誘導する因子として1987年に初めて記述されたサイトカインの一つである。ケモカインとその受容体は多くの悪性疾患で腫瘍形成、血管新生そして転移において重要な役割を果たしており、ケモカイン CXCL12 とその受容体である CXCR4、CXCR7 は癌浸潤と転移への関与が報告されている。食道扁平上皮癌患者におけるケモカインとそのレセプターの mRNA 発現と蛋白発現に関する報告は少ない。本研究の目的は CXCL12、CXCR4、CXCR7 発現と食道扁平上皮癌患者の予後との関連を後方視的に評価することである。

当教室で治療を行った食道扁平上皮癌患者を対象として免疫組織化学検査と RT-PCR を用いて食道扁平上皮癌組織における CXCL12、CXCR4、CXCR7 発現を調べた。これらの結果と、患者の臨床病理学的特徴と予後との関連について検討した。

免疫組織化学検査は172名の患者で行われた。CXCR4発現は細胞質と核に認められ、陽性割合は75.6%、遠隔臓器転移、病理学的リンパ節転移陽性、脈管侵襲陽性が有意に多かった ($P=0.030$, $P<0.0001$, $P<0.0001$)。CXCR7発現は細胞質に

様式 (8)

認められ、陽性割合は40.1%、臨床病期、リンパ管侵襲と有意に相関していた ($P=0.020$, $P=0.029$)。細胞質と核におけるCXCR4高発現、CXCR7高発現では死因調整死亡率が有意に不良であった ($P=0.002$, $P=0.010$)。CXCL12発現は細胞膜と細胞質に認められ、陽性割合は61.0%、しかし臨床病理学的特徴や予後との相関は認めなかった。

免疫組織化学検査を行った172名のうち52名がRT-PCRならびに定量的リアルタイムPCRで検査された。CXCR4とCXCR7のmRNAは正常食道粘膜と比べ腫瘍部で有意に高値であった ($P<0.0001$)。mRNA発現量の中央値を用いて高値群と低値群に分けて検討したところ、CXCL12のmRNA高発現は術前化学療法による組織学的効果判定と有意な相関を認めた ($P=0.036$)。単変量解析の結果、CXCL12とCXCR4のmRNA高発現が無再発生存率における有意な予後不良因子として検出され ($P=0.016$, $P=0.021$)、CXCR4は死因調整死亡率においても同様に有意な予後不良因子であった ($P=0.048$)。多変量解析により、RT-PCRによるCXCR4mRNA発現検査法が免疫組織化学検査よりも好ましい手法であることが示唆された。

CXCR4 発現は食道扁平上皮癌患者における予後不良因子となると考えられた。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1284 号	氏名	後藤 正和
審査委員	主査 島田 光生 副査 高山 哲治 副査 常山 幸一		

題目 CXCR4 Expression is Associated with Poor Prognosis in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma
(CXCR4 発現は食道扁平上皮癌における予後不良因子となる)

著者 Masakazu Goto, Takahiro Yoshida, Yota Yamamoto, Yoshihito Furukita, Seiya Inoue, Satoshi Fujiwara, Naoya Kawakita, Takeshi Nishino, Takuya Minato, Yasuhiro Yuasa, Hiromichi Yamai, Hirokazu Takechi, Junichi Seike, Yoshimi Bando and Akira Tangoku

平成 28 年発行 Annals of Surgical Oncology に掲載予定
(主任教授 丹黒 章)

要旨 進行食道癌治療においては周術期化学療法の果たす役割が重要と考えられているが、治療効果と予後の予測は難しく、予測因子となるバイオマーカー検索が必要と考えられている。ケモカインとその受容体は多くの悪性疾患で腫瘍形成、血管新生や転移において重要な役割を果たしている。ケモカインの一つである CXCL12 とその受容体である CXCR4、CXCR7 は癌浸潤と転移への関与が報告されているが、食道扁平上皮癌患者における報告は少ない。

申請者らは、外科治療を行った食道扁平上皮癌患者 172 名を対象として、免疫組織化学的染色を行うとともに、52 名に RT-PCR を用いて CXCL12、CXCR4、CXCR7 の発現解析を行ない、臨床病理学的特徴や予後との関連について検討した。

得られた結果は以下の如くである。

- 1) 組織での CXCR4 発現は細胞質と核に認められ、陽性割合は 75.6% で遠隔臓器転移、リンパ節転移、脈管侵襲と相関していた。
- 2) CXCR7 発現は細胞質に認められ、陽性割合は 40.1% で臨床病

期、リンパ管侵襲と相関していた。

- 3) 細胞質と核におけるCXCR4高発現、CXCR7高発現例では死因調整死亡率が不良であった。
- 4) CXCL12発現は細胞膜と細胞質に認められ、陽性割合は61.0%、しかし臨床病理学的因子との相関は認めなかった。
- 5) *CXCR4*と*CXCR7*のmRNA発現量は正常食道粘膜と比べて腫瘍部で高値であった。
- 6) *CXCL12*のmRNA高発現は術前化学療法による組織学的奏効と相関を認めた。
- 7) 単変量解析の結果、*CXCL12*と*CXCR4*のmRNA高発現が無再発生存における予後不良因子として検出され、*CXCR4* mRNA発現は死因調整死亡においても予後不良因子であった。
- 8) 多変量解析では、*CXCR4* mRNA発現が無再発生存ならびに死因調整死亡における独立した再発・予後不良因子であった。

以上より CXCR4 発現は食道扁平上皮癌患者における予後不良因子となることが明らかとなった。

本研究はケモカイン発現が食道癌の予後不良因子となることを詳細に明らかにしたもので食道癌治療戦略の発展に貢献するものとして臨床的意義は高く、学位授与に値すると判定した。