

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 山 本 有 祐

主論文 1 編

Significance of GSTP1 for predicting the prognosis and chemotherapeutic efficacy in esophageal squamous cell carcinoma.

Oncology Reports 30;1687-1694, 2013

審 査 結 果 の 要 旨

食道癌は近年周術期化学療法が発展するも、術後早期から高率に再発を来す予後不良な難治性の癌である。食道癌の治療成績向上のためには予後予測マーカー及び化学療法耐性のマーカーの同定が急務である。近年グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) はグルタチオン抱合反応を触媒し、薬物の結合タンパクとしても作用する多機能酵素として知られている。GST のうち Pi クラスの GSTP1 は広く正常組織に発現している一方で、頭頸部癌、肺癌、大腸癌、食道癌などの多くの癌細胞で過剰発現しているが、GSTP1 の過剰発現と食道癌の予後との関係は明らかにされていない。

申請者は食道癌切除例における GSTP1 の免疫組織学的発現を評価し、GSTP1 の過剰発現が食道癌術後の生命予後及び補助化学療法の耐性に与える影響について検討した。2000 年 1 月から 2009 年 12 月までにリンパ節郭清を伴う右開胸食道亜全摘術で肉眼的治癒切除を得られた 75 例を対象とし、食道癌における GSTP1 の過剰発現を免疫組織学的に検討し、染色強度によって grade 1 (90%未満染色) と grade 2 (90%以上染色) に分類して評価した。免疫染色の結果 36 例が grade 1, 39 例が grade 2 に分類された。全生存期間は grade 1 と比較し grade 2 が有意に不良であった (5 年生存率 79% vs. 51%, $p=0.027$)。Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析の結果、肉眼分類 3,4 型、リンパ節転移、GSTP1 過剰発現が独立した予後不良因子であった。補助化学療法施行群 31 例では Grade 2 は Grade 1 より予後不良であったが (5 年生存率 45% vs. 82%, $p=0.081$)、補助化学療法非施行群 44 例では Grade 別で予後に差を認めなかった (5 年生存率 52% vs. 60%, $p=0.979$)。Grade 別の無増悪生存期間の比較では Grade 1 では補助化学療法施行群は非施行群より無増悪生存率が良好な傾向を認めたが (5 年無増悪生存率 80% vs. 20%, $p=0.067$)、grade 2 では無増悪生存率に有意差を認めなかった ($p=0.874$)。本研究の結果、食道癌における GSTP1 の発現量を調べることにより、予後のバイオマーカーとしてだけでなく、抗がん剤の効果を予測することができる可能性が示唆された。

以上が本論文の要旨であるが、食道癌における GSTP1 の発現量と生命予後及び抗がん剤効果との相関を明らかにした点で、医学上価値のある研究と認める。

平成 30 年 1 月 18 日

審査委員 教授 佐 和 貞 治 印

審査委員 教授 奥 田 司 印

審査委員 教授 橋 本 直 哉 印