HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ADH1B / ALDH2遺伝子型と飲酒習慣による食道癌内視鏡治療後の異時性扁平上皮癌の発症リスクに関する検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	安孫子, 怜史
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第12977号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/70253
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号：2356
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Satoshi_Abiko_review.pdf (審査の要旨)

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　　安孫子　怜史

	主査	教授	本　間　明　宏
審査担当者	副査	教授	渥　美　達　也
	副査	教授	平　野　聡
	副査	准教授	神　山　俊　哉

学 位 論 文 題 名

ADH1B / ALDH2 遺伝子型と飲酒習慣による食道癌内視鏡治療後の異時性扁平上皮癌の発症リスクに関する検討
(Evaluation of the risk of metachronous squamous cell carcinoma after endoscopic resection for squamous cell carcinoma of the esophagus based on genetic polymorphisms of alcohol dehydrogenase-1B and aldehyde dehydrogenase-2 along with drinking habits)

申請者は、ADH1B / ALDH2 遺伝子型、および治療前後の飲酒喫煙習慣による食道癌 ER (Endoscopic Resection: ER)後の異時性食道癌、異時性頭頸部癌の発症リスクを明らかにすることを目的とする研究を行った。食道扁平上皮癌に対し ER が行われ、2 年以上経過観察されている患者 158 例に対し、治療前の飲酒喫煙歴と治療後の飲酒喫煙習慣をアンケート聴取、内視鏡施行前に採取した唾液で ADH1B / ALDH2 遺伝子解析を行い、異時性食道頭頸部癌の発症状況との関係を retrospective に検討した。多変量解析の結果、食道癌 ER 後の異時性食道癌、異時性頭頸部癌の発症リスクは、2 次癌については ALDH2 ヘテロ欠損型、治療後の飲酒継続であり、3 次癌についても ALDH2 ヘテロ欠損型、治療後の飲酒継続であった。これらのうち、飲酒継続は患者自身でコントロール出来るものであるので、特に臨床的に重要なリスク因子と考えられた。また、多変量解析の結果、ALDH2 ヘテロ欠損型が 2 次癌(異時性食道癌と異時性頭頸部癌)と食道の 2 次癌(異時性食道癌)の発生において重要であり、ADH1B ホモ低活性型が頭頸部の 2 次癌(異時性頭頸部癌)の発生において重要であることが明らかとなった。以上の結果から、食道癌 ER 患者において中等度以上の飲酒継続は異時性多発食道癌、頭頸部癌発生の重要なリスク因子であり、3 次癌以降もリスクは継続することが明らかとなった。

副査の渥美教授から、①ER 後の異時性癌というのは初発の癌のクローンなのか、②ADH1B / ALDH2 遺伝子解析を行っているが、この 2 つの遺伝子は genome-wide association study で同定されたものなのか、について説明を求められた。申請者は、①ER 後の異性性癌は初発の癌のクローンではない、②2 つの遺伝子は genome-wide association

study で同定されたものである、と回答した。渥美教授から、今回の検討は、非常に practical で素晴らしいとの評価をいただいた。

副査の平野教授から、①異時性多発、同時性多発、局所再発をどのように分けたのか、②今回の検討で、異時性頭頸部癌も合わせて解析したのはなぜか、について説明を求められた。申請者は、①異時性多発癌は、食道癌に対しての ER 後に 1 年以上を経過したあとに、初回 ER 後瘢痕から、離れて発生した癌と定義し、ER 後瘢痕にかかる場合を局所再発と定義したこと。食道癌に対しての ER 後 1 年以内に指摘された病変は、同時性多発癌と定義した、②食道癌 ER 後の患者において、異時性頭頸部癌が進行された状態でみつかったりしており、予後規定因子になりうる。よって、どのようなものがリスクであるかを知ることは、食道癌 ER 後のサーベイランスにとって、大変有益な情報となる、と回答した。

主査の本間教授から、①異時性癌の検討で、喫煙の影響はどうか、②異時性癌のリスクファクターがわかってきたと思うが、今後、このような患者さんに対して、どのように経過観察していけば良いのか、について説明を求められた。申請者は、①今回、喫煙は、異時性多発癌のリスクファクターにはならなかった、②ALDH2 ヘテロ欠損型に対しては、密な内視鏡検査を施行し、ADH1B ホモ低活性型に対しては、密な耳鼻科医の診察を施行すること、また、禁酒節酒出来ない患者さんには早期の精神科の介入することも必要になってくるのではないかと考える、と回答した。

副査の神山准教授から、single center で retrospective study であるからこそ、このような詳細な研究が出来たと思うので、非常に良い、長期間の追跡をしており、チームとして、成し遂げた質の高い良い研究である、との評価をいただいた。神山准教授から、①頭頸部癌は ADH1B ホモ低活性型がリスクファクターとなる理由は何か、について説明を求められた。申請者は、①ADH1B ホモ低活性型の人は、血中に長い間、アルコール濃度が高い状態となる。その濃度の高いアルコールが唾液腺から排出され続ける。それを口腔内の細菌がアセトアルデヒドに分解し続けるため、頭頸部癌のリスクファクターになると言われている、と答えた。

この論文は、食道癌 ER 患者における異時性多発癌発症のリスク因子について遺伝子検査を交えて検討し、患者指導やサーベイランス方法の選択などに寄与する。今後は、この結果に基づき、食道癌 ER 患者において厳しい節酒指導や、必要に応じて精神科などの専門科コンサルトの導入、サーベイランスの個別化などの検討が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。