



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on the role of cyclin D1 for predicting local recurrence and the drug distribution after superselective intra-arterial chemotherapy in head and neck cancer [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	坂下, 智博
Description	配架番号 : 1679
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	乙第6904号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/56271
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Tomohiro_Sakashita_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 坂下 智博

学 位 論 文 題 名

Studies on the role of cyclin D1 for predicting local recurrence and the drug distribution after superselective intra-arterial chemotherapy in head and neck cancer

(頭頸部癌における局所再発予測因子としてのサイクリン D1 の役割
および超選択的動注療法の薬剤分布に関する研究)

【緒言】頭頸部癌治療において根治的に原発腫瘍切除を行い切除断端に顕微鏡的に癌が無いことを確認できた場合にも、正常と思われる粘膜に癌発現に関連する遺伝子発現異常・蛋白発現異常を起こしている可能性があり、局所再発の危険性があると考えられている。また、深部浸潤を認める原発腫瘍の場合には潜在的なリンパ節転移を起こす可能性が高いとの報告もあり、確実に原発腫瘍を切除できた後に転移リンパ節が顕在化することがある。本論文では、まず術後局所再発に関連する予後予測因子について、特定の遺伝子発現異常・蛋白発現異常を免疫組織学的手法により明らかにし、次に術後局所再発高リスク群に対する補助治療として期待される超選択的動注療法後の原発巣・潜在的転移リンパ節への薬剤移行性について検討し論ずる。

手術切除断端における免疫組織学的予後予測因子の検索

【背景と目的】頭頸部癌において手術治療は放射線治療と並んで重要な根治治療のひとつである。手術切除断端粘膜において通常の顕微鏡検査によって腫瘍細胞を認めなかった場合にも 10-30%に局所再発がみられると報告されている。このように、通常の病理組織学的検査では探索されないような遺伝子発現もしくは細胞・蛋白発現異常が癌の発生に関与されていると考えられている。癌遺伝子である cyclin D1 は細胞分裂周期 G1 期において重要な調節能を有しており、この遺伝子異常により発癌に関与すると報告されている。癌抑制遺伝子である p53 の変異・過剰発現は発癌との強い関与が示唆されている。本研究では腫瘍組織及び切除断端において cyclin D1、p53 の発現異常を免疫組織学的に確認し局所再発との関連について比較することで、有用な予後予測因子になりうるか検討した。

【対象と方法】手術治療を受け、切除断端に顕微鏡的に腫瘍細胞を認めなかった頭頸部癌の 116 症例を対象とした。手術にて原発腫瘍を切除した後に、切除断端粘膜を採取し免疫組織学的に精査を行った。腫瘍組織、切除断端組織それぞれの標本に対し、cyclin D1 抗体と p53 抗体を用いて免疫染色を行った。発現強度の判定は 1 視野において 10%以上の染色細胞を認めた場合に免疫組織学的陽性と判定した。局所制御率は Kaplan-Meier 法により算出、2 群の比較は log rank 法により行った。

【結果】腫瘍組織の免疫組織学的解析では 63 例(54%)に p53 陽性、76 例(66%)に cyclin D1 陽性を認めた。切除断端においては 34 例(29%)に p53 陽性、54 例(47%)に cyclin D1 陽性を認めた。局所再発は 15 例(13%)に認めた。切除断端における cyclin D1 陽性群・陰性群の局所制御率は 77%、91%であり有意差を認めた($p=0.0139$)。腫瘍組織における cyclin D1 陽性群・陰性群では局所制御率に差を認めず、p53 については腫瘍組織・切除断端のいずれの標本で比較しても局所制御率に差を認めなかった。比例ハザード法による多変量解析を行った場合、切除断端における cyclin D1 陽性群の局所再発リスク比は 4.58(95% confidence interval 1.14-21.69, $p=0.0304$)であった。

【考察】本研究は、手術治療を行い通常の病理検査では切除断端組織に癌細胞を認めなかった症例を対象にしているが、諸家の報告と同様に 13%に局所再発を認めた。これら局所

再発は、手術治療時の迅速病理検査では正常と判断されるような粘膜から癌化した可能性も考えられる。段階的に癌化していく過程で、通常の顕微鏡検査では探索されない遺伝的異常、蛋白・細胞発現異常を発見できれば、それら高リスク群に対して有効な補助治療を行うことが可能で生存率向上に寄与すると考えられる。本研究の結果からは、手術切除断端における cyclin D1 高発現群は有意に局所制御率が低下し、多変量解析によっても独立した予後予測因子であることが明らかとなった。また、原発腫瘍の栄養血管に経動脈的に抗癌剤を投与する方法（超選択的動注療法）が確立しているが、経動脈的にこれら cyclin D1 標的治療薬がデリバリーできれば治療の必要な部位に高濃度の薬剤を投与することが出来るため効率の良い補助治療が可能と考えている。

術後局所再発高リスク群に対する補助療法としての超選択動注療法と薬剤移行性

【背景と目的】超選択的動注療法は、通常の経静脈投与に比べてより効率的に原発腫瘍への抗癌剤のデリバリーが可能であり、局所再発高リスク群に対しての補助治療として有用である可能性を秘めている。深部浸潤 5mm 以上の原発腫瘍では局所再発の高リスク群であるだけでなく潜在的転移リンパ節を有する危険性が高く、リンパ節に対する予防的治療の必要性についても議論がなされている。また、センチネルリンパ節という概念が存在するが、これは「見張りリンパ節」の意で原発癌からリンパ節に転移を起こす際に、リンパ流の経路から最初に転移を起こすリンパ節のことを言う。本章においては、センチネルリンパ節生検の技術を応用して、原発腫瘍を標的とした超選択的動注療法を行った後の原発腫瘍と潜在的転移リンパ節への薬剤移行性について解析した。

【対象と方法】対象は口腔癌 5 症例。手術 2 週間前に、患側舌動脈にマイクロカテーテルをセルディング法により挿入しシスプラチン 100mg/m² を投与した。手術前日に ^{99m}Tc-phytate 74 MBq (1 mL) を腫瘍周囲 4 か所に分注し、シンチグラフィによりセンチネルリンパ節を同定した。手術当日に、原発巣切除を先行して行い、ガンマプローブを用いてセンチネルリンパ節を同定し摘出した。センチネルリンパ節と隣接する非センチネルリンパ節を摘出しプラチナ濃度測定を行った。

【結果】計 13 個のセンチネルリンパ節が同定され摘出したが、内 6 個については病理検査にて転移を認めた。隣接する非センチネルリンパ節を 8 個採取した。センチネルリンパ節のプラチナ濃度は平均値 0.682±0.246 μg/g、非センチネルリンパ節のプラチナ濃度は平均値 0.506±0.274 μg/g であり、有意にセンチネルリンパ節において高値であった。(p=0.049)

【考察】センチネルリンパ節においては隣接した非センチネルリンパ節よりも有意に高濃度に分布していたことが明らかとなった。これは、原発腫瘍を標的に選択的動注療法を行った際には、抗がん剤は原発腫瘍に一度取り込まれた後にリンパ流に乗り潜在的転移リンパ節に移行する可能性が示唆された。超選択的動注療法の応用により、原発腫瘍と潜在的転移リンパ節に効果的に抗がん剤をデリバリーすることが可能であり、本治療法の応用は、第一章で明らかにされた術後局所再発における高リスク群に対する有効な補助療法となり得ると考えられた。

【全体の結論】手術切除断端における免疫組織学的 cyclin D1 陽性は、局所再発の予後予測因子として有用であることが明らかとなった。超選択的動注療法の応用により、リンパ行性に潜在的転移リンパ節に抗がん剤が移行することが明らかとなり、局所再発高リスク群に対する有効な補助治療となり得ると考えられた。