



Title	口腔扁平上皮癌に対する5-FU系薬剤を中心とした化学療法 の組織学的効果と感受性の予測
Author(s)	高畠, 麗
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49803
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【7】	
氏 名	高 畠 麗
博士の専攻分野の名称	博 士（歯 学）
学 位 記 番 号	第 2 2 8 2 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 21 年 3 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 歯学研究科統合機能口腔科学専攻
学 位 論 文 名	口腔扁平上皮癌に対する 5-FU 系薬剤を中心とした化学療法の組織学的 効果と感受性の予測
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 由良 義明 (副査) 教 授 豊澤 悟 准教授 和田孝一郎 准教授 中原 寛和

論 文 内 容 の 要 旨

【研究目的】

化学療法は口腔癌治療における補助療法の1つとして重要な地位を占めている。化学療法に関して、その感受性は口腔扁平上皮癌(OSCC)の患者個々により

大きく異なっており、化学療法に対する感受性を事前に予測することの重要性が指摘されている。この問題に対して、既に様々な患者情報に加えて、バイオマーカーで化学療法に対する感受性を探求する研究が続けられてきたが、結論には至っていない。

本研究では、5-FU 系薬剤を用いた術前化学療法を受けた患者の生検および手術検体を用いて、術前化学療法による組織学的な効果と免疫組織化学染色で検出された抗癌剤の代謝酵素、腫瘍増殖、浸潤・転移、血管新生、アポトーシス、腫瘍免疫といったバイオマーカーとの関連性について検討を行った。

【材料と方法】

1. 1986～2007 年に大阪大学歯学部附属病院第二口腔外科を受診し、生検で診断した口腔扁平上皮癌初回治療例で、5-FU 系薬剤を中心とした術前化学療法を行った後に根治手術を実施した 95 例を対象とした。2. 生検と手術時の検体から H-E 染色標本を作製して、大星・下里分類にて組織学的効果を判定した。3. バイオマーカーとして、thymidylate synthase (TS), dehydropyrimidine dehydrogenase (DPD), Ki-67, CyclinD1, epidermal growth factor recaptor (EGFR), c-Met, vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinase (MMP)-1, MMP-2, MMP-9, tissue inhibitor of MMP (TIMP)-1, TIMP-2, Caveolin-1, Bax, Bcl-2, FoxP-3, CD25 を選定し、標識酵素ポリマー法を用いて、免疫組織化学染色を行った。その後、陽性細胞を測定あるいは輝度計測にて評価し、染色程度をスコア化した。4. 統計学的処理として、バイオマーカーの発現と組織学的効果との関連性は、Spearman's correlation coefficient 検定で行った。多変量解析では 2 項ロジスティック回帰分析を行った。

【結果】

1. 95 例の平均年齢は 60 歳で、男女比は 7:3、原発部位は、舌と歯肉で 72% を占めていた。stage 別では、stage I から stage IV までの割合は、それぞれ 16, 22, 27, 30% であった。化学療法の投与計画では、TS-1 単独が最も多く、次に TS-1 と低用量 CDDP が多かった。TS-1 を使用したものは全体の 87% 占めていた。組織学的効果では、grade I, IIA の NC, grade IIB の PR, grade III, IV の CR に区分すると、NC, PR, CR はそれぞれ、69%, 19%, 12% であった。

2. 17 種類のバイオマーカーの免疫組織化学染色をスコア化して平均値を求めて、発現程度と効果との間で相関関係を Spearman's correction coefficient 検定を行った結果、DPD, Ki-67, VEGF では、組織学的効果が NC, PR, CR となるにしたがってスコアは低値となり、有意差を認めた。一方、MMP-2 と Bcl-2

では、治療効果がみられるほど発現スコアは高値となった。他のバイオマーカーでは、組織学的効果と発現スコアとの間に明らかな関連性はみられなかった。

3. 術前学療法による変化を知るため、NC と判定された 33 例を対象として生検と手術標本の染色スコアを比較したところ、DPD, VEGF, MMP-2, Bcl-2 で有意に上昇した。一方、Ki-67 は低下した。

4. 独立予想因子として抽出されたバイオマーカーを用いて、2 項ロジスティック回帰分析を行った結果、術前化学療法の感受性をみる次の予測式が導かれた。

$$\log(p/(1-p)) = [7.844 \times \text{VEGF}(1) + 7.464 \times \text{VEGF}(2) + 4.918 \times \text{VEGF}(3)] - [2.697 \times \text{DPD}(1) + 1.023 \times \text{DPD}(2) + 1.526 \times \text{DPD}(3)] - [0.227 \times \text{MMP-2}(1) + 2.169 \times \text{MMP-2}(2) + 0.143 \times \text{MMP-2}(3)] + [1.808 \times \text{Bcl-2}(1) + 2.479 \times \text{Bcl-2}(2) + 2.121 \times \text{Bcl-2}(3)] - [1.548 \times \text{Ki-67}(1)] - 6.984$$

この式を用いて求めた 95 例の予測値と観測値から、PR および CR 症例では 65.5%, NC 症例は 87.9% の的中率が得られた。

【考察と結論】

組織学的効果がみられた例では、DPD のスコアは低値を示し、DPD 値が低い場合、5-FU の代謝が遅れて薬剤の抗腫瘍作用が持続し、組織学的効果に結びつくと考えられる。また、細胞増殖の指標となる Ki-67 発現は化学療法に対する抵抗性を示すものと考えられる。VEGF では、発現スコアが低いほど化学療法の効果が強く現れ、血管新生への対応が弱い腫瘍では化学療法の効果がみられやすといえる。生検時の MMP-2 の発現は高いほど効果が高く、MMP が癌細胞の浸潤に対して防御的な働きをする可能性もある。Bcl-2 は化学療法に対して抵抗性を示すと予測されたが、スコアが高い例で有効例は増加した。他のアポトーシス調節因子の変化に対する反応性を反映しているとも考えられる。生検時のバイオマーカーとして、化学療法の組織学的効果との関連性がみられたバイオマーカーが治療後にも変化を示した。

このようにして抽出されたバイマーカーを用いて多変量解析を行い作成された予測式に個々の患者データをあてはめると、PR と CR を合わせた有効例の的中率は 65.5% で、NC は 87.9% とより高い的中率を示すことが分った。

したがって、本予測式は、化学療法に感受性を示す患者にも有効であるが、化学療法に反応性を示さない症例の予測により有用であると考えられる。有効性が低い患者にいたずらに術前化学療法を継続して、その後の治療に支障がないようにできる可能性が高いと思われる。

論文審査の結果の要旨

本研究は、5-FU 系薬剤にて治療した口腔扁平上皮癌患者の生検ならびに手術検体におけるバイオマーカーの発現について検討したものである。その結果、化学療法による組織学的効果からバイオマーカーの DPD、Ki-67、VEGF、MMP-2、Bcl-2 が抽出され、これらを組み合わせた予測式は化学療法に対する感受性判定に有効であることが示唆された。

以上の結果は、口腔扁平上皮癌に対して化学療法を行う上で重要な知見を与えるものであり、本研究は博士（歯学）の学位授与に値するものと認める。