The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Excision Repair Cross-Complementing Group1 May Predict the Efficacy of Chemoradiation Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer
Author(s)	河嶋, 厚成
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58954
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、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

【82】

氏　　名	河　嶋　厚　成（かわしま あつなり）
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学　位　記　番　号	第　２５１２８　号
学 位 授 与 年 月 日	平成24年３月22日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学　位　論　文　名	Excision Repair Cross-Complementing Group1 May Predict the Efficacy of Chemoradiation Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer （Excision Repair Cross-Complementing Group1は浸潤性膀胱癌における抗癌剤併用放射線療法の治療効果予測因子となりうる）
論 文 審 査 委 員	（主査） 教　授　野々村祝夫 （副査） 教　授　森　　正樹　　教　授　木村　　正

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】浸潤性膀胱癌に対する抗癌剤併用放射線療法(CRT)は膀胱温存療法として、広く知られている。その成績は膀胱全摘尿路変更術とほぼ同等とする報告も多く見られるが，欧米における様々なstudyにもかかわらず，そのCR率は約70%であり、治療効果を認めなかった症例は予後不良とされている。そのため，確立された治療効果予測因子を同定することが重要である。一方，DNA修復遺伝子のひとつであるERCC1は肺癌において，シスプラチン耐性に関与する重要な遺伝子であり，近年放射線耐性についても報告されている。今回我々はERCC1が，膀胱癌におけるCRTに対する治療効果予測因子となりうるかをin vitroおよび臨床検体において検討した。

【方法】In vitroの実験として，浸潤性膀胱癌細胞株である5637, T24およびT24を元に当科にて作成したシスプラチン耐性株CDDP10-3およびC18-2(Ono et al. Mol Urol. 2001: 25-30) を使用した。それぞれの細胞株においてシスプ

ラチンおよび放射線照射に対する感受性をMTS assayおよびclonogenic assayを用い検討した。また，各細胞株におけるERCC1の発現に関する検討をReal time PCRおよびWestern immunoblottingにて行った。ERCC1がシスプラチンおよび放射線照射に関与するかを検討するためにsiRNAによるknock downを行い，両者の感受性が回復するかどうかの検討も行った。最後に，シスプラチン併用放射線療法またはシスプラチンをベースとした術前補助化学療法を施行した浸潤性膀胱癌の臨床検体を用い，ERCC1の発現と治療効果との相関を検討した。

【結果】各細胞間においてC18-2がシスプラチンおよび放射線照射に対して有意な差を持って耐性を示した。また，C18-2はmRNAおよびタンパクレベルにおいて，他の細胞株と比較してERCC1の発現上昇を認めた。C18-2についてsiRNAによりERCC1のknock downを行ったところ(C18-2$^{\angle ERCC1}$)，シスプラチン感受性はコントロールに比して(C18-2$^{\angle CTL}$)わずかに回復したもの有意な差は得られなかった。一方，放射線照射に対する感受性(C18-2$^{\angle CTL}$ vs C18-2$^{\angle ERCC1}$)は2Gy(87.3% vs 36.7%, p=0.022)，4Gy(57.5% vs 16.0%, p=0.030)，8Gyすべてにおいて有意な差をもって回復した。Double strand breakの指標であるリン酸化γ-H2AX fociは， C18-2$^{\angle ERCC1}$においてC18-2$^{\angle CTL}$よりも回復の遅延が認められたことから、ERCC1をknock downすることにより放射線の感受性が回復していることが示唆された。同様の結果はCDDP10-3においてERCC1をknock downすることによっても得られた。 以上の結果からin vitroにおいてERCC1は膀胱癌における抗癌剤耐性よりもむしろ放射線耐性に関与している可能性が示唆された。次にシスプラチン併用放射線療法を施行した22例の治療前経尿道的膀胱腫瘍切除術(TUR-BT)標本を用い免疫染色を施行し、治療効果との相関を検討した。22例のうち、ERCC1陽性は8例，陰性は14例であった。治療後の評価を浸潤性腫瘍の残存をnon-CRと判定した場合、ERCC1陰性のうち12例はCR，ERCC1陽性のうち6例はnon-CRの効果判定であり，有意な差を持って効果判定因子となりうることが示唆された($p = 0.008$)。有意差は認められなかったもの、ERCC1陽性例は陰性例と比較し、生存率も悪い傾向にあった。一方、術前補助化学療法を施行した58例についても同様に治療前TUR-BT標本を用い検討を行ったところ、ERCC1陰性33例のうちCRは13例、またERCC1陽性25例のうちnon-CRは18例であり、効果判定因子とはなりえなかった(p=0.366)。以上の結果はin vitroの結果を裏付けるものと考えられた。

【総括】 膀胱癌においてERCC1は放射線照射の耐性に関与しており，抗癌剤併用放射線療法の治療効果予測因子となると考えられた。

論文審査の結果の要旨

浸潤性膀胱癌に対する抗癌剤併用放射線療法(CRT)は膀胱温存療法として行われるが、確立された治療効果予測因子は未だ認めていない。本研究ではDNA修復遺伝子のひとつであるExcision repair Cross-Complementing Group1(ERCC1)が，膀胱癌におけるCRTに対する治療効果予測因子となりうるかをin vitroおよび臨床検体において検討した。

その結果in vitroにおいてERCC1が膀胱癌細胞株においてシスプラチン耐性よりも放射線照射耐性に関与していることが示された。また、臨床検体を使用し、ERCC1の免疫染色により治療効果との相関を検討したところ、抗癌剤併用放射線療法施行患者22例において有意に治療効果予測因子となることが示唆された。一方術前補助化学療法施行患者58例においては治療効果予測因子とはなりえなかった。

以上の結果より、ERCC1は膀胱癌に対する抗癌剤併用放射線療法に対する治療効果予測因子となりうることが示唆され、今後のテーラーメード医療の指標になる可能性を示した。よって、本研究の成果は博士（医学）の学位授与に値すると考えられる。