The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Effect of c-Met and CD44v6 Expression in Resistance to Chemotherapy in Esophageal Squamous Cell Carcinoma
Author(s)	原, 豪男
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72536
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　原　豪男

		（職）	氏　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	土岐 祐一郎
	副　査	大阪大学教授	猪俣 泰典
	副　査	大阪大学教授	小川 和彦

論文審査の結果の要旨

本論文では食道扁平上皮癌患者147症例の切除サンプルの免疫組織染色を用いて，c-Met/CD44v6共発現の臨床病理学的意義を明らかにした最初の論文である．他癌ではCD44の選択的スプライシングバリアントであるCD44v6はc-Metと結合しco-receptorとしてその活性およびシグナル伝達に関与することが知られているが，食道扁平上皮癌でのc-Met/CD44v6共発現の臨床的意義は明らかにされていない．
本研究では食道扁平上皮癌において進行癌でc-Met/CD44v6共発現が多く，さらにc-Met/CD44v6共発現は有意な独立予後因子であった．化学療法との関連ではc-Met高発現は術前化学療法群に多く，またCD44v6高発現は化学療法耐性と相関することを明らかにしている．これらの結果はc-Met/CD44v6両分子が食道扁平上皮癌の治療ターゲットとなり得ることを示唆しており，本論文は学位に値すると考える．

[Format-P02]

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	原　豪男
論文題名 Title	Effect of c-Met and CD44v6 Expression in Resistance to Chemotherapy in Esophageal Squamous Cell Carcinoma (食道扁平上皮癌の化学療法耐性におけるc-MetおよびCD44v6の発現意義)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

c-MetはHGFをリガンドとする受容体型チロシンキナーゼで，膵癌や頭頸部癌ではc-Met高発現が薬剤耐性や癌幹細胞との関連が報告されている．一方でCD44はヒアルロン酸を主なリガンドとする接着分子であり，様々な癌腫において癌幹細胞マーカーの一つとして考えられている．CD44の選択的スプライシングバリアントのうちCD44v6はc-Metと結合しco-receptorとしてその活性およびシグナル伝達に関与する．食道扁平上皮癌ではc-MetまたはCD44v6それぞれの分子の高発現例が予後不良因子であることは報告されているが，c-Met/CD44v6両分子の発現の相関やその臨床的意義についてはいまだ明らかにされていない．

〔方法(Methods)〕

2004年～2012年に当施設で胸部食道扁平上皮癌に対し根治的食道切除術を施行した147症例(術前無治療68例，術前化学療法79例)を対象とし，切除サンプル連続切片における腫瘍組織でのc-MetおよびCD44v6発現を免疫組織染色（IHC）にて評価した．両分子の発現は発現強度(0-3)と発現細胞の割合(0-100%)を掛け合わせて算出したH-score(0-300)を用いて点数化し，H-scoreの中央値をcut off値として高発現群および低発現群の2群間で臨床病理学的因子および予後について比較検討した．またc-Met/CD44v6両分子の発現状況と化学療法耐性および予後(全生存期間)との関連も同時に評価した．

〔成績(Results)〕

c-Met，CD44v6高発現はそれぞれ全体の49.7%(73/147)，50.3%(74/147)であり，両分子の発現のH-scoreは弱い正の相関を認めた(R=0.24，P=0.0033)．またc-Met/CD44v6 double positiveは全体の28.6%，c-MetまたはCD44v6いずれかの発現(iso-positive)は42.8%，double negativeは28.6%に認めた．臨床病理学的因子との相関については，c-Met高発現群は低発現群と比べてpT3-4(54.8% vs 31.1%，P=0.0037)，pM1(11.0% vs 2.7%，P=0.047)の割合が有意に高く，また術前化学療法症例が有意に多かった(64.4% vs. 43.2%，P=0.010)．一方CD44v6に関して，CD44v6高発現群は低発現群と比較してpT3-4(52.7% vs. 32.9%，P=0.015)，pN1-3(70.3% vs 52.1%，P=0.023)の割合が有意に高かった．術前化学療法症例(n=79)におけるsubgroup解析ではc-Met発現と術前化学療法の治療効果との有意な相関は認めなかったが(p=0.20)，CD44v6高発現群は低発現群と比較し術前化学療法の奏効割合(PR)が有意に低かった(53.5% vs. 77.8%，p=0.025)．Kaplan-Meier法を用いた術後全生存期間の予後解析ではc-Met高発現群は低発現群と比較し有意に予後不良であった(5年全生存率：39.0% vs 72.0%，P<0.0001)．一方CD44v6においても同様な傾向にあったが統計学的有意差は認めなかった(5年全生存率：49.0% vs. 61.7%，P=0.21)．またc-Met/CD44v6両分子の発現による3群間(double positive/iso-positive/double negative)での5年全生存率はそれぞれ36.8%/52.9%/77.3%であり，c-Met/CD44v6 double positive群はdouble negative群と比較し有意に予後不良であった(P=0.0002)．また全生存期間の多変量解析においてc-Met/CD44v6 double positiveはpN [Hazard Ratio (HR)=2.28，95% confidence interval (CI)=1.25－4.38，p=0.0063)およびpM(HR=2.46，95% CI=1.05 － 5.08，p=0.039)とともに有意な独立予後因子(HR=1.79，95% CI=1.03 － 3.04，p=0.038)であった．

〔総　括(Conclusion)〕

食道扁平上皮癌におけるc-MetおよびCD44v6発現は互いに弱い相関を認め，進行癌でc-MetおよびCD44v6高発現が多かった．化学療法との関連ではc-Met高発現は術前化学療法群に多く，またCD44v6高発現は化学療法耐性と相関していた．さらにc-Met/CD44v6 double positiveが有意な独立予後因子であったことから，これらの両分子は今後食道扁平上皮癌の治療targetになり得ると考えられた．