

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年4月30日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591457

研究課題名（和文） DNA 2重鎖切断修復機構の制御による難治性消化器癌に対する革新的治療戦略

研究課題名（英文） Innovative treatment strategy for intractable gastroenterological cancer by control of DNA double strand repair pathway

研究代表者

佐伯 浩司 (SAEKI HIROSHI)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：80325448

研究成果の概要（和文）：

【方法】（1）1998-2007年に当科において切除術が施行された cStageII-III 食道扁平上皮癌 168例を術前無治療群 92例、術前CRT群 76例の2群に分類し、臨床病理学的因子を比較した。（2）2003-2008年に当科と九州がんセンターにおいて術前CRT後に切除術が施行された食道扁平上皮癌 41例の治療前生検標本を用いてRad51発現を免疫染色により評価し組織学的治療効果との関係を検討した。なお、10%以上の癌細胞の核に発現を認めた症例をRad51陽性と判定した。【結果】（1）術前CRT群において臨床的深達度が深かった ($p < 0.05$)。術前CRT群の31例 (40.8%) に術後合併症を認め、術前無治療群の29例 (31.5%) に比し多い傾向を認めた。術前無治療群に3例 (3.3%) 在院死を認めたが、術前CRT群で術死・在院死を認めなかった。cStageII症例の5年生存率は術前無治療群 64.8% ($n=40$)、術前CRT群 71.6% ($n=45$)、cStageIII症例の5年生存率は術前無治療群 22.9% ($n=37$)、術前CRT群 32.8% ($n=35$) であり、差を認めなかった。術前CRT群において病理学的治療効果別に検討したところ、5年生存率はGrade0,1 (34例) で 36.9%、Grade2 (24例) で 53.8%であったが、Grade3 (16例) では全例生存中であった。（2）Rad51発現陽性症例 29例中 2例 (6.9%) にGrade3を認めたが、陰性症例では15例中 5例 (33.3%) にGrade3を認めた ($p < 0.05$)。【結語】術前CRTによりGrade3が得られた症例の切除後の予後は良好である。また、治療前生検標本におけるRad51発現は有用な術前CRT効果予測因子である。

研究成果の概要（英文）：

Patients and Method. 1) One hundred sixty-eight patients with clinical Stage II-III (cStageII-III) ESCC were classified into two groups consisting of 76 who received NACRT followed by esophagectomy and 92 patients who received surgery alone. The prognosis and incidence of postoperative complications were retrospectively compared between the two groups. The pathological response to NACRT as well as the patient prognosis were also analyzed for the NACRT group patients. 2) The expression of Rad51 was investigated in pretreatment biopsy specimens in 41 ESCC cases who underwent surgery after NACRT, and the findings were compared with the pathological response to NACRT. *Results.* 1) The 5-year survival rate was 47.7% in the surgery alone group and 56.5% in the NACRT group, and the difference was not statistically

significant ($P=0.4831$). However, the 5-year survival rates of patients in whom NACRT was Grade 3 (markedly effective), was obviously better than that of the other patients (Grade 0/1 – ineffective/slightly effective: 36.9%, Grade 2 - moderately effective: 53.8%, Grade 3 - markedly effective: 100%). The incidence of postoperative complications was 31.5% in the surgery alone group and 40.8% in the NACRT group, and the difference was not a statistically significant ($P=0.2121$). 2) Grade 3 was more frequently observed in Rad51-negative cases ($n=13$) than Rad51-positive cases ($n=28$; 71.4% vs. 28.6%, $P=0.0239$). *Conclusions.* The pathological complete response of NACRT is critical for improving the survival of patients with cStage II-III ESCC. The Rad51 expression in pretreatment biopsy specimens was therefore suggested to be a useful predictive factor for the response to NACRT.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学（7302）

キーワード：食道外科

1. 研究開始当初の背景

化学・放射線療法感受性の分子機構の解明は、実臨床へのフィードバックの観点からも急務である。一方、細胞の核内ではさまざまなタイプのDNA損傷が常時引き起こされていることが知られている。DNA2重鎖切断はDNA損傷のなかでも最も重篤なものであり、細胞生命の維持のためには速やかに修復されなければならない。DNA2重鎖切断修復系は、放射線照射、DNA架橋剤などの抗癌剤の感受性を規定する重要な経路であるが、これまで癌集学的治療に念頭においてDNA2重鎖切断修復系を詳細に検討した研究は皆無である。

2. 研究の目的

難治性癌に対する化学・放射線療法感受性と細胞のDNA2重鎖切断修復能との関係を明らかにし、新たな治療戦略の確立をめざす。

3. 研究の方法

本研究では難治性消化器癌に対する化学・放射線療法感受性と細胞のDNA2重鎖切断修復能との関係を明らかにし、新たな治療戦略の確立をめざす。以下のように、順次解析を進める。

- (1) 癌細胞、組織におけるDNA2重鎖切断修復に関与する各因子の発現解析
- (2) 治療前生検標本における同因子の発現と実際の治療効果との関係
- (3) 制限酵素I-SceIを用いたDNA2重鎖切断修復の機能解析
- (4) 分子標的治療への応用

4. 研究成果

①術前無治療の食道癌においてRad51陽性例は56例(60.2%)であった。臨床病理学的因子を比較したところ、Rad51陽性例では有意にリンパ節転移が多く(34例 vs 12例, $P=0.0108$)、5年生存率も有意に不良であった(71.8% vs 44.7%, $P=0.0261$)。②食道癌生検標

本においてRad51陽性例は27例(69.2%)であった。臨床病理学的因子には、両群で差を認めなかった。組織学的著効例(Grade 3)はRad51陽性例27例中2例(7.4%)に対し、陰性例では12例中5例(41.7%)に認め、有意に頻度が高かった(P=0.0239)。

以上から、食道癌においてRad51発現はリンパ節転移と関係し、また、CDDP+5-FU投与を併用した術前CRTの治療予測因子となりうる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

- (1) Saeki H, Morita M, Harada N, Egashira A, Oki E, Uchiyama H, Ohga T, Kakeji Y, Sakaguchi Y, Maehara Y. Esophageal replacement by colon interposition with microvascular surgery for patients with thoracic esophageal cancer - the utility of superdrainage. 査読有. Dis Esophagus, 2012 Mar 6. [Epub ahead of print]
- (2) Saeki H, Toh Y, Morita M, Sugiyama M, Morita K, Sakamoto Y, Soejima Y, Minami K, Sakaguchi Y, Higaki Y, Uehara S, Okamura T, Maehara Y. The treatment outcomes of synchronous and metachronous esophageal squamous cell carcinoma and head and neck squamous cell carcinoma. 査読有. Esophagus, 9:158-64, 2012
- (3) Saeki H, Kitao H, Yoshinaga K, Nakanoko T, Kubo N, Kakeji Y, Morita M, Maehara Y. Copy-neutral loss of heterozygosity at the p53 locus in carcinogenesis of esophageal squamous cell carcinomas associated with p53 mutations. 査読有.
- (4) Clin Cancer Res, 17: 1731-40, 2011 Saeki H, Morita M, Nakashima Y, Sonoda H, Hashimoto K, Egashira A, Oki E, Ohga T, Kakeji Y, Maehara Y. Neoadjuvant chemoradiotherapy for

clinical Stage II-III esophageal squamous cell carcinoma. 査読有. Anticancer Res, 31: 3073-8, 2011

[学会発表] (計 10 件)

- (1) 佐伯浩司、北尾洋之、大津 甫、河野浩幸、脇啓一郎、神代竜一、中西良太、久松雄一、安藤幸滋、沖 英次、大賀丈史、掛地吉弘、辻谷俊一、鴻江俊治、前原喜彦 ワークショップ1「消化管がん分子病態診断学の進歩」消化管発癌における染色体ダイナミクス 第8回日本消化管学会総会学術集会(2012年2月10日、仙台)
- (2) 佐伯浩司、掛地吉弘、前原喜彦 シンポジウム6「ゲノムワイド検索(GWAS)と消化器疾患」SNP-CGH解析による消化管癌におけるゲノムワイド検索 第98回日本消化器病学会総会(2012年4月20日、東京)
- (3) Saeki H, Nakanoko T, Ohtsu H, Kawano H, Ando K, Oki E, Ohga T, Morita M, Kakeji Y, Toh Y, Maehara Y. Neoadjuvant chemoradiotherapy for potentially resectable esophageal squamous cell carcinoma and the significance of Rad51 expression as a factor predictive of the treatment response. 2012 ASCO Annual Meeting (平成24年6月1-5日、シカゴ) 誌上発表
- (4) 佐伯浩司、北尾洋之、大津 甫、河野浩幸、安藤幸³⁾、沖 英次、大賀丈史、森田勝、前原喜彦 シンポジウム3「食道癌からサイエンスを考える」染色体ダイナミクスからみた食道癌発癌メカニズムの研究 第66回日本食道学会学術集会(2012年6月22日、軽井沢)
- (5) 佐伯浩司、中ノ子智徳、安藤幸滋、沖 英次、大賀丈史、掛地吉弘、森田 勝、坂口善久、藤也寸志、前原喜彦 企画関連口演. 治癒切除可能進行食道癌に対する術前化学照射療法とRad51の治療効果予測因子としての意義 第67回日本消化器外科学会総会(2012年7月18日、富山)

- (6) 佐伯浩司、北尾洋之、大津 甫、河野浩幸、安藤幸滋、井田 智、木村和恵、沖英次、森田 勝、楠本哲也、前原喜彦 デイバート「遺伝子異常 vs. 微小環境の異常」がん発生における p53 遺伝子座コピーニュートラル LOH の意義 第 23 回日本消化器癌発生学会 (2012 年 11 月 15 日、徳島)
- (7) 佐伯浩司、笠木勇太、中ノ子智徳、安藤幸滋、井田 智、木村和恵、沖 英次、森田 勝、楠本哲也、坂口善久、藤也寸志、前原喜彦 ワークショップ 4「消化器癌の治療効果予測・予後予測のためのバイオマーカー (食道)」食道癌における Rad51 発現のバイオマーカーとしての意義 第 23 回日本消化器癌発生学 (2012 年 11 月 16 日、徳島)
- (8) Saeki H, Kitao H, Ando K, Egashira A, Oki E, Ohga T, Morita M, Emi Y, Takeji Y, Maehara Y. Copy-neutral Loss of Heterozygosity at the p53 Locus in Esophageal Squamous Cell Carcinomas Associated with p53 Mutations. 36th European Society for Medical Oncology (ESMO) (平成 23 年 9 月 23-27 日、ストックホルム)
- (9) 佐伯浩司、北尾洋之、神代竜一、中西良太、久松雄一、安藤幸滋、沖 英次、大賀丈史、森田 勝、掛地吉弘、辻谷俊一、鴻江俊治、前原喜彦 一般口演 Loss of heterozygosity without copy number change in esophageal squamous cell carcinogenesis 第 70 回日本癌学会 (平成 23 年 10 月 4 日、名古屋)
- (10) 佐伯浩司、大津 甫、河野浩幸、脇啓一郎、神代竜一、中西良太、久松雄一、安藤幸滋、沖 英次、大賀丈史、森田 勝、掛地吉弘、辻谷俊一、鴻江俊治、前原喜彦 一般口演 cStageII-III 食道癌に対する術前化学照射療法と組織学的治療効果の意義 第 49 回日本癌治療学会 (平成 23 年 10 月 28 日、名古屋)

〔図書〕 (計 1 件)

- (1) 佐伯浩司、沖 英次、大賀丈史、前原喜彦 消化器外科 NURSING 消化器疾患ナ

ビ 食道がん (17(9):4-9, 2012)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐伯 浩司 (SAEKI HIROSHI)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号 : 80325448

(2) 研究分担者

掛地 吉弘 (KAKEJI YOSHIHIRO)
神戸大学・医学部・教授
研究者番号 : 80284488

森田 勝 (MORITA MASARU)
九州大学・大学病院・講師
研究者番号 : 30294937

吉永 敬士 (YOSHINAGA KEIJI)
九州大学・大学病院・特任助教
研究者番号 : 90507790