


(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Clinical Significance of GLUT-1 Expression in Patients with Esophageal Cancer Treated with Concurrent Chemoradiotherapy

(食道癌に対する化学放射線療法同時併用における GLUT-1 発現の臨床的意義)

氏 名 千葉 至 

【	目	的	】	食	道	癌	の	治	療	前	検	体	に	お	け	る	glucose		
transporter-1	(GLUT-1)	発	現	に	よ	り	、	化	学	放	射	線	療	法			
同	時	併	用	を	施	行	し	た	食	道	癌	患	者	の	予	後	予	測	が
可	能	か	ど	う	か	検	討	す	る	。									
【	材	料	と	方	法	】	化	学	放	射	線	療	法	同	時	併	用	に	よ
り	治	療	さ	れ	た	2	5	人	の	食	道	癌	患	者	を	対	象	と	し
た	。	放	射	線	療	法	は	1	回	線	量	1	.	8	—	2	.	0	Gy
で	総	線	量	が	4	0	—	6	6	.	6	Gy	(中	央	値	6	6	.
6	Gy)	が	施	行	さ	れ	た	。	化	学	療	法	に	関	し	て	は	、
シ	ス	プ	ラ	チ	ン	(8	0	mg/m ²)	が	1	日	目	に	、	ま	た	
5-FU	(8	0	0	mg/m ²)	が	2	—	6	日	目	に	投	与	さ			
れ	、	3	—	4	週	間	隔	で	合	計	1	—	2	コ	ー	ス	が	施	行
さ	れ	た	。	食	道	癌	か	ら	の	組	織	標	本	は	治	療	前	の	生
検	に	よ	り	得	ら	れ	、	GLUT-1	発	現	に	つ	い	て	免	疫	組	織	
化	学	的	染	色	が	施	行	さ	れ	た	。								
【	結	果	】	GLUT-1	の	高	発	現	は	2	5	人	中	7	人	(2		
8	%)	で	観	察	さ	れ	、	GLUT-1	発	現	は	T stage	(p =				
0	.	0	4	5	4)	、	N stage	(p <	0	.	0	0	0				
1)	、	一	次	効	果	(p =	0	.	0	1	8	5)	と	有	意	
な	相	関	を	示	し	た	。	GLUT-1	高	発	現	を	呈	し	た	患	者		

(別紙様式第 7 号)

論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	千葉 至
論文審査委員	審査日	平成 23 年 2 月 21 日	
	主査教授	松下 正之	印
	副査教授	太田 寿男	印
	副査教授	國吉 幸男	印
(論文題目)			
<p>Clinical Significance of GLUT-1 Expression in Patients with Esophageal Cancer Treated with Concurrent Chemoradiotherapy</p> <p>(食道癌に対する化学放射線療法同時併用における GLUT-1 発現の臨床的意義)</p> <p>(論文審査結果の要旨)</p> <p>上記論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義、学術的水準等につき慎重かつ公正に検討し、以下のような審査結果を得た。</p> <p>1. 研究に至る背景と目的</p> <p>食道癌は治療困難な悪性腫瘍のひとつでありその患者予後は不良とされている。The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) は食道癌原発巣の治療には化学放射線療法が放射線治療単独より優れていると発表したが、それでもほぼ 50%の症例に局所再発がみられており、局所制御は依然困難と言われている。</p> <p>腫瘍組織内にはその細胞増殖のスピードに血管新生が追いつかず低酸素状態となっている部分が認められることが広く知られているが、放射線治療においてはこれが問題となる。なぜならば放射線治療の生物学的効果は酸素が十分存在する状態で効果を発揮するものであり、低酸素状態では DNA 損傷やフリーラジカルの産生は少なくなり、腫瘍組織に対する効果は 1/3 程度になるということが明らかとなっているからである。</p> <p>本研究では、ここで Glucose-transporter-1 (GLUT-1) という低酸素関連タンパクに着目している。GLUT-1 はグルコースの受動輸送を行う膜タンパクの一種で、低酸素状態での酸化的リン酸化の減少や HIF-1 の誘導により、その発現が増加することが明らかになっている。これまでの研究で、乳房、甲状腺、頭頸部、膀胱、肺などのさまざまな悪性腫瘍において GLUT-1 高発現が認められており、またこの GLUT-1 高発現が大腸癌、卵巣癌、肺非小細胞癌での予後不良因子であることが報告されてきた。</p> <p>これまで食道癌では、術後症例において GLUT-1 高発現が腫瘍の浸潤性や予後不良と関連しているとの報告がいくつかみられるものの、化学放射線療法同時併用 (Concurrent CRT ; CCRT) における GLUT-1 発現の臨床的意義についての報告はなされていない。</p> <p>そこで本研究では、食道癌の治療前検体における GLUT-1 発現の評価で臨床病理学的特徴や CCRT 後の治療効果との関連性を検討することや、また GLUT-1 発現による CCRT 後食道癌患者の予後予測性について検討することを目的としている。</p>			

2. 研究内容

対象は CCRT より治療された 25 人の食道癌患者である。放射線療法は 1 回線量 1.8-2.0Gy で週 5 日間、総線量 40-66.6G (中央値 66.6Gy) まで施行された。化学療法は CDDP と 5-FU が 3-4 週間隔で合計 1-2 コース施行された。食道癌からの組織標本は治療前の生検により得られ、GLUT-1 発現について免疫組織化学的染色が施行された。

GLUT-1 の高発現は 25 人中 7 人 (28%) で観察され、GLUT-1 発現は T stage ($p = 0.0454$)、N stage ($p < 0.0001$)、一次効果 ($p = 0.0185$) と有意な相関を示した。また GLUT-1 高発現を呈した患者 (5 年局所制御率 : 28.6%) では、GLUT-1 低発現患者 (5 年局所制御率 : 73.5%) と比較して有意に局所制御率が不良であり ($p < 0.005$)、多変量解析では GLUT-1 と化学療法のコース数が局所制御率の独立した予後因子であった。さらに GLUT-1 高発現患者は、GLUT-1 低発現患者と比較して無再発生存率も有意に低く ($p = 0.0405$)、多変量解析において GLUT-1 と化学療法のコース数、M stage が無再発生存率の独立した予後因子であった。

3. 研究成果の意義と学術的水準

本研究は、CCRT を施行した食道癌患者において GLUT-1 発現が T stage、N stage、一次効果と有意な相関を示すことを明らかにし、また局所制御率と無再発生存率の予後因子となりうる可能性について示唆している。今後はグルコースの類似物質である FDG (fluorodeoxy glucose) を用いた ^{18}F -FDG PET での画像評価なども追加していき、GLUT-1 発現と ^{18}F -FDG PET との関連性や、これらが局所制御率や無再発生存率などの治療効果の予測因子となる可能性などに関して、更なる研究の発展が期待される。

以上より、本論文は学位授与に十分値するものであると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4 とし縦にして左横書きとすること。
 - 2 要旨は 800 字～1200 字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。