

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1512 号

食道癌における術前血清中 IL-1 $\beta$ ・IL-6 の予後因子としての意義と展望

(Preoperative high levels of IL-1 $\beta$  and IL-6 are significant poor prognostic factors in patients with esophageal cancer)

服部 友香 (はっとり ゆか)

博士 (医学)

#### 論文審査結果の要旨

本論文は、胸部食道癌手術症例における血清中タンパクの定量測定、解析を行った研究成果である。食道癌は手術手技や集学的治療の進歩により予後は向上してきたにもかかわらず予後不良な悪性疾患の一つであり、より精度の高い予後予測因子の確立が治療成績の向上に大きく貢献するであろうと期待されている。一方 Th1/Th2 バランスは生体内の免疫応答を介して悪性腫瘍の進展や予後に関連する可能性があると言われていている。

順天堂大学附属順天堂医院食道胃外科にて行われた術前治療をせずに手術となった食道癌 98 症例患者の、術前に採取した血清中に含まれる多様なタンパクを Cytometric Bead Array (CBA) システムを用いて定量測定し、Th1/Th2 バランスが食道癌患者の予後と関連するか否かの検討を行った。Th1/Th2 バランスと関連する 14 種類の血清中サイトカインを測定しそれぞれのサイトカイン値と、臨床病理学的因子である (1) 腫瘍長径, (2) 組織型, (3) 浸潤形式, (4) 脈管侵襲, (5) 静脈侵襲, (6) 病理学的壁深達度 (T), (7) リンパ節転移 (N), (8) 壁内転移の有無を共変量として Cox 回帰分析に投入し、予後因子の多変量解析を行った。結果、T 因子 ( $p=0.001$ ), N 因子 ( $p=0.002$ ), IL-1 $\beta$  ( $p=0.003$ ), IL-6 ( $p=0.021$ ) の 4 因子が選択された。IL-1 $\beta$  と IL-6 は炎症性サイトカインであり、急性炎症性蛋白 (CRP) 産生を誘導するとされる。術前の CRP 値の ROC 解析 (Youden index) より CRP 値のカットオフ値を 0.25mg/dl と定め、CRP 高値群 ( $\geq 0.25$ ) と CRP 低値群 ( $< 0.25$ ) の 2 群に分け Kaplan-Meier 法を用いて生存率を比較検討したところ、CRP 高値群は低値群に対して有意に (Logrank  $p=0.027$ ) 予後不良であった。本研究から IL-1 $\beta$  と IL-6 の炎症性サイトカインは食道癌患者で有意な予後因子であり、予後不良な食道癌患者の免疫応答における Th1/Th2 バランスは Th2 優位に傾いている可能性が示唆され臨床的に意義がある。よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。