

Induction of kallikrein-related peptidase 13 and TET2/3 by anticancer drugs and poor prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma after preoperative treatment

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2023-06-19 キーワード: 作成者: 下村, 暁 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2003030

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2715 号

Kallikrein-related peptidase 13 expression was altered by chemotherapy/chemoradiotherapy and its positive conversion predicts poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma

食道扁平上皮癌における、カリクレイン関連ペプチダーゼ 13 の化学療法・化学放射線療法による発現変化とその陽性化が予後不良を予測する。

下村 暁 (しもむら あきら)

博士 (医学)

論文内容の要旨

食道扁平上皮癌 (Esophageal squamous cell carcinoma; ESCC) は予後が悪く、近年は進行 ESCC に対して術前化学療法または化学放射線療法を行うことが標準治療となっているが、術前治療を施した症例のみを対象とした研究は少ない。そこで本研究では術前化学療法または化学放射線療法施行症例のみを対象とした検討を行う方針とした。我々は、これまでに ESCC 症例の正常部、癌部のペア検体を用いたトランスクリプトーム解析より、ESCC 発現異常が見られる遺伝子を報告していたため、この中から臨床的に有用なバイオマーカー、特に治療方針決定に有用なマーカーの探索を行い、kallikrein-related peptidase 13 (KLK13) を見出すに至った。我々の研究グループでは、手術検体を用いた検討により KLK13 発現と予後との関連について既に報告しているため (Gen Thorac Cardiovasc Surg, 66:351-357, 2018)、本研究では術前化学療法ないし化学放射線療法を行う前に採取した生検検体を用いた組織染色も合わせて実施し、術前治療の前後における KLK13 発現変化と臨床転機との関連を解析した。まず、5-フルオロウラシル (5-FU) および/またはシスプラチン (CDDP) 曝露後の ESCC 細胞における KLK13 の mRNA の発現変化を RT-PCR で調べた。ESCC 細胞株を 5-FU および/または CDDP で処理すると、KLK13 の転写が誘導された。次に、化学療法/化学放射線療法を受けた ESCC 患者 93 症例に対して、化学療法/化学放射線療法施行前 (生検検体) と施行後 (切除検体) のペアの ESCC 検体の免疫組織化学染色により、KLK13 の発現の変化を確認した。化学療法/放射線治療前に KLK13 が陰性であった患者のうち、切除腫瘍が KLK13 陽性の患者は、切除腫瘍が KLK13 陰性の患者より有意に予後が悪かった ($P=0.0496$)。上記の結果から、術前治療は ESCC における KLK13 の発現を変化させ、生検標本での KLK13 発現の陰性から切除腫瘍標本での陽性への転換は、予後不良の予測因子であることがわかった。今後、KLK13 発現転換が予測可能となれば、化学放射線療法により予後が増悪する ESCC 患者において、治療回避の提案に利用できる可能性が示唆された。