

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	影本 賢一
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
<p>論文題目</p> <p>ADH1B and ALDH2 are associated with metachronous SCC after endoscopic submucosal dissection of esophageal squamous cell carcinoma (食道癌 ESD 後の異時性多発病変の発症に ADH1B と ALDH2 上の 2 つの SNP が関連する。)</p>			
<p>論文審査担当者</p> <p>主査教授 大段 秀樹 印</p> <p>審査委員 教授 有廣 光司</p> <p>審査委員 准教授 田邊 和照</p>			
<p>[論文審査の結果の要旨]</p> <p>食道癌の発症に関連する 2 つの SNP (ADH1B 上の rs1229984、ALDH2 上の rs671) がゲノムワイド関連解析 (GWAS) よって 2009 年に Cui らによって同定された。この 2 つの SNP はそれぞれ ADH1B と ALDH2 上のミスセンス変異を伴う SNP であり、アルコールの代謝活性に影響を与えている。ADH1B:rs1229984 の SNP には ADH1B*1 (アルギニン:CGC、G アレル)、ADH1B*2 (ヒスチジン:CAC、A アレル) がある。ADH1B*2 は*1 と比較し 30-40 倍程度高い酵素活性を有している。ALDH2*rs671 の SNP には ALDH2*1 (グルタミン酸:GAA、G アレル)、変異型 ALDH2*2 (リジン:AAA、A アレル) がある。ALDH2*2 は酵素活性が低く、ホモ接合体 (2*2) の活性はほとんどゼロであり、ヘテロ接合体 (1*2) では活性が低い。今回、著者はこれら 2 つの SNP が食道癌 ESD 後の異時性多発病変の発症にも関連あるかの検討を行った。</p> <p>2012 年 12 月から 2014 年 12 月の間に広島大学病院で診断した食道扁平上皮癌 217 例のうち、進行癌、食道病変の既往、low-grade intraepithelial neoplasia、granular cell tumors、経過観察が 12 ヶ月未満の症例、また ESD を施行しなかった症例、ESD 後に外科的追加切除を施行した症例を除き 117 例で検討を行った。</p> <p>まず健常人 1125 症例をコントロール群とし、今回検討した食道癌症例でも GWAS と同様の結果が得られるか検証した。健常人は広島県内で同意が得られ、後に連結不可能匿名化されたサンプル 1125 名を使用した。タイピングはインベーター法を用いて行った。インベーター法は少量のサンプルを用いて短時間にタイピング可能な方法であり、99.9%で正確に SNP を判定できる方法である。次に 117 症例を経時的な観察し、これら 2 つの SNP と年齢、性別、まだら食道の有無、飲酒、喫煙、追加 CRT の有無にて異時性多発との関連を解析した。</p> <p>食道癌群では女性の割合が 14.3%、健常人群では 61.7%、平均年齢は食道癌で 64.7</p>			

歳、健常人群中で 41.5 歳であった。性別、年齢に疾患群と健常人群中で差があったため、性別、年齢を交絡因子としたロジスティック解析にて解析を行った。各アレルのみを比較したもの、優性検定、劣性検定、超優性検定で検討を行い、その結果これら 2 つの SNP は有意な関連が認められた。さらに、rs1229984 では劣性検定において、rs671 では超優性検定において最も低い P 値をとり、ADH1B:rs1229984 GG アレルと ALDH2:rs671 GA アレルが食道癌の発症に強い関連が認められた ($P=7.93 \times 10^{-4}$, $P=1.04 \times 10^{-5}$)。

次に、117 症例を経時的に観察し、内視鏡治療後の異時性多発病変とこれら 2 つの SNP である遺伝因子また環境因子との関連を解析した。異時性多発病変は 117 例中 34 例に認めた。コックス比例ハザード分析にて検討を行い、まだら食道、アルコール多飲、喫煙、ALDH2:rs671 GA アレル、ADH1B:rs1229984 GG アレルで有意差を認めた。 ($P=4.41 \times 10^{-3}$, 2.15×10^{-2} , 4.00×10^{-4} , 7.00×10^{-4} , 3.20×10^{-3})。多変量解析の結果、喫煙と ALDH2:rs671 GA アレル、ADH1B:rs1229984 GG アレルが異時性多発病変の独立した危険因子であった ($P=1.19 \times 10^{-2}$, 1.08×10^{-2} , 2.59×10^{-2})。

異時性多発病変の累積的な発症についてリスクファクターの数で検討したところ、リスクファクターを 2 個または 3 個もつ患者では、リスクファクターが 0 または 1 個もつ患者と比較し、異時性多発病変を多く認めた (Log-rank test, $P<0.0001$)。さらに、これら 3 つの因子を用いてリスク層別化を行ったところ、1 つもしくは全くリスク因子を持っていない群と比べて、リスクを 2 個もつ群では約 4.5 倍、すべてのリスクを持っている群では約 12 倍、異時性癌の発症リスクが高いことが証明された。

以上の結果から、本論文は食道癌の発症しやすい 2 つの遺伝因子は発症だけでなく、食道癌 ESD 治療後の異時性多発にも関与しており、食道表在癌患者の異時性多発病変の発症のバイオマーカーとなりうることを明らかにした点で高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。