

氏名・(本籍)	モハメド モダサル アブシエフ (エジプト)
専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第 941 号
学位授与の日付	平成 29 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Prognostic role of Regenerating gene-I in patients with stage-IV head and neck squamous cell carcinoma (第 IV 病期の頭頸部扁平上皮癌患者の予後因子としての Reg-I の役割)
論文審査委員	(主査) 教授 後藤 明輝 (副査) 教授 田中 正光 教授 廣川 誠

学位論文内容要旨

Prognostic role of Regenerating gene-I in patients with stage-IV head and neck squamous cell carcinoma

(第IV病期の頭頸部扁平上皮癌患者の予後因子としてのReg-Iの役割)

申請者 ABOSHANIF MOHAMED MODATHER ABDEL-NAEEM MOHAMED

Aim

Regenerating gene (REG) family affects the epithelial cells within the digestive system. REG-I has been studied in different gastrointestinal cancers and, recently it has been shown that REG-I expression predicts long-term survival in locally advanced thoracic squamous cell esophageal cancer. However, regenerating gene-I has never been studied in head and neck cancer. We aimed to investigate its expression in head and neck SCC and its relevance to patient survival rates.

Methods

Patients and tissue samples:

The medical records of 60 patients who were treated for stage IV head and neck squamous cell carcinoma were investigated. All patients had received preoperative radiotherapy of 40 Gray and chemotherapy followed by surgery. The expression of REG-I in untreated biopsy specimens was examined.

Immunohistochemistry:

Deparaffinized sections of untreated biopsy specimens were initially autoclaved for 15 min at 121 °C, then were blocked with 0.3% hydrogen peroxide in methanol for 30 minutes at room temperature and with 10% BSA/TBS for 30 minutes at room temperature. All sections were kept overnight at 4 °C in phosphate-buffered saline containing anti-REG-I monoclonal antibodies, and were subsequently incubated for 20 minutes with Envision. The signal was detected by incubating the sections with diaminobenzidine solution and hydrogen peroxide for one minute. We used image-J software to measure the intensity of immunohistochemical staining.

Results

We found that REG-I staining of all specimens fell into one of three groups; weak, moderate or strong staining, which we scored as 1-3, respectively. We further measured the area of REG-I staining. Staining was scored as 0, 1, 2 or 3. Finally, we calculated a REG-I index (0-9) as the REG-I stained area score (0-3) \times REG-I intensity score (1-3). After calculation of the REG-I index, we found that the patients could be grouped into two main categories; those with a REG-I index ≥ 6 , and the other category includes those with a REG-I index < 6 .

We compared the clinico-pathological parameters between the REG-I positive and negative groups. This indicated that the incidence of lymphatic permeation, vascular invasion and pathological lymph nodes was significantly higher in the REG-I negative group than in the REG-I positive group ($p = 0.008, 0.030$ and 0.015 , respectively).

Kaplan–Meier survival curves showed that, the overall survival rate was significantly higher in the REG-I positive group than in the REG-I negative group (5-year survival rates were 86 and 52%, respectively; $p = 0.000434$). Also, the cancer-free survival rate was significantly higher among patients with a positive REG-I index than among those with a negative index (5-year survival rates were 59 and 8%, respectively, $p = 1.0847E-8$).

Univariate analysis showed that REG-I expression ($p = 0.002$) was significant prognostic factor affecting the overall survival with hazard ratio (95% confidence interval) of 0.144 (0.042- 0.497), while REG-I expression ($p = 0.000002$), lymphatic permeation ($p = 0.000088$), vascular invasion ($p = 0.004$), and the presence of pathological lymph nodes ($p = 0.003$) were significant prognostic factors affecting the disease-free survival.

Multivariate analysis showed that REG-I expression ($p = 0.001$) and lymphatic permeation ($p = 0.022$) are independent prognostic factors for prediction of long-term disease-free survival. The hazard ratio of REG-I expression (95% confidence interval) for the disease-free survival rate was 0.298(0.141-0.626).

Conclusion

The results of our study indicate that REG-I is expressed by advanced head and neck squamous cell carcinoma. REG-I positivity, in cases treated with chemo-radiotherapy, is associated with a lower incidence of lymphatic permeation, vascular invasion and pathological lymph nodes.

These findings may help in selecting the appropriate therapy for high-risk patients (smokers, positive family history, etc.) with REG-I positive biopsy specimens. Furthermore, REG-I is a good prognostic tool in late stage head and neck carcinoma, as it was associated with a longer survival status.

Further studies are necessary to determine the role of REG-I α in head and neck cancer.

学位(博士一甲) 論文審査結果の要旨

主査： 後藤 明輝

申請者： モハメド モダサル アブシャニフ

論文題名： Prognostic role of regenerating gene-I in patients with stage-IV head and neck squamous cell carcinoma

要旨

本研究は、60例の進行期頭頸部扁平上皮癌病理検体におけるREG1 (regenerating gene-I) 発現の臨床病理学的意義を検討し、REG1発現例が予後良好であることを明らかにした。頭頸部扁平上皮癌におけるREG1発現の検討は現在までなされたことが無い。また、患者治療において進行期頭頸部癌で治療反応性、予後を予測することは重要であり、REG1発現がマーカーとなれば実地臨床上の価値も大きい。本研究の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下のとおりである。

1) 斬新さ

REG遺伝子ファミリーは消化管における成長因子、あるいは抗アポトーシス因子として同定、研究が進められている。腫瘍との関連では、食道扁平上皮癌でREG1発現例が予後良好であることなどが報告されている。一方で、頭頸部扁平上皮癌でのREG1発現の意義は調べられておらず、この点を検討する本研究は斬新である。

2) 重要性

進行頭頸部癌の治療において、化学療法放射線治療への反応性を予測することは患者の個別治療の確立に向けて重要なステップと考えられる。本研究の結果はREG1発現が進行頭頸部癌の治療反応性と相関することを明確に示しており、十分な臨床上の重要性を有している。また、REG1発現が治療反応性と相関することはすなわち、REG1に焦点をおいた基礎研究が頭頸部癌の克服に向けての突破口であることを示しており、当該領域の将来的な研究の方向性を指し示すという点からも本研究は重要である。

3) 実験方法の正確性

本研究で用いられた免疫組織化学は十分に確立した方法論であり、また、臨床病理学的解析に用いられた統計手法も適切なものである。したがって、本研究の実験方法の正確性には疑問の余地がない。また、免疫組織化学の対象として化学療法放射線治療施行前の生検病理検体を選択している。施行後の手術病理検体では、組織の変性壊死や細胞形質の変化が加わり、正確な評価ができるとは言えない。したがって、生検病理検体を対象とした本研究の結果はより信頼性の高いものとなっている。

4) 表現の明瞭さ

本研究の研究目的、方法、実験結果、考察が簡潔、明瞭に記載されている。また、組織顕微鏡写真を含め、図表も質の高いものであり、その意味するところは明瞭である。

以上から、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。