

平成28年2月

# 山本宗平 学位論文審査要旨

主 査 林 一 彦  
副主査 竹 内 裕 美  
同 磯 本 一

## 主論文

Frequent aberrant p53 and Fhit expression in endoscopically resected superficial hypopharyngeal cancer and its double esophageal cancer; evidence for field cancerization

(内視鏡的切除した表在下咽頭癌とその重複食道癌の異常p53およびFhitの頻発発現；  
フィールド・キャンサライゼーションの証拠)

(著者：山本宗平、八島一夫、川田壮一郎、細田康平、田本明弘、池淵雄一郎、松本和也、  
河川剛一郎、原田賢一、村脇義和、磯本一)

平成28年 Oncology Letters 掲載予定

## 参考論文

1. AID, p53 and MLH1 expression in early gastric neoplasms and the correlation with the background mucosa

(早期胃腫瘍におけるAID、p53およびMLH1蛋白発現と背景粘膜との関連)

(著者：川田壮一郎、八島一夫、山本宗平、佐々木修治、武田洋平、林暁洋、松本和也、  
河川剛一郎、原田賢一、村脇義和)

平成27年 Oncology Letters 10巻 737頁～743頁

# 学 位 論 文 要 旨

Frequent aberrant p53 and Fhit expression in endoscopically resected superficial hypopharyngeal cancer and its double esophageal cancer; evidence for field cancerization

(内視鏡的切除した表在下咽頭癌とその重複食道癌の異常p53およびFhitの頻発発現；  
フィールド・キャンサライゼーションの証拠)

頭頸部扁平上皮癌と食道扁平上皮癌は飲酒、喫煙などの共通した発癌因子が関連しており、頭頸部癌患者には食道癌重複が多くみられる。頭頸部癌と食道癌においてp53、Fhit、E-cadherinなどの遺伝子異常がその発生や進展に関与していると報告されているが、内視鏡的に切除された早期病変での報告は少ない。今回本研究では内視鏡的切除した表在下咽頭癌とその重複食道癌の癌関連蛋白発現異常を調べることにより分子レベルのfield cancerization仮説を検証することを目的とした。

## 方 法

内視鏡的切除した下咽頭扁平上皮癌8症例9病変（全例男性、平均年齢68.7歳）と同症例にて標本が得られた重複食道扁平上皮癌4症例9病変の計18病変を対象とした。患者臨床病理学的背景として飲酒・喫煙歴、Brinkman index、Drinking index、フラッシング反応の有無、深達度を確認した。腫瘍部のp53、Fhit、E-cadherin、AID免疫組織化学染色を行い、それぞれの発現異常について検討した。

## 結 果

患者背景では全8症例に飲酒・喫煙歴およびフラッシング反応を認め、Brinkman index  $1015 \pm 531$ 、Drinking index  $937 \pm 849$ であった。重複食道癌は同時性5病変、異時性4病変であった。深達度は下咽頭癌が上皮内6例、上皮浸潤3例であり、重複食道癌が上皮内6例、粘膜固有層浸潤2例、粘膜下層浸潤1例であった。免疫染色結果ではp53過剰発現、Fhit減弱・消失を認めたものは、それぞれ下咽頭癌で8例(89%)、8例(89%)、重複食道癌で8例(89%)、8例(89%)であり、いずれも高頻度であった。E-cadherin、AIDの発現異常は、それぞれ下咽頭癌で4例(44%)、6例(67%)、重複食道癌で4例(44%)、4例(44%)であった。p53とFhit両方の発現異常は下咽頭癌で7例(78%)、食道癌7例(78%)であった。p53とAIDの発現異常には関連

はみられなかった(p=0.86)。また、いずれの蛋白発現も年齢、性別、腫瘍径、部位などの臨床病理学的な要因との関係は見られなかった。

## 考 察

頭頸部・食道領域における多発食道扁平上皮癌発生はfield cancerization現象に起因すると考えられている。また、近年の拡大・画像強調内視鏡の開発および内視鏡治療手技の向上により、頭頸部・食道領域の早期表在癌が発見され、内視鏡的に切除されるようになってきている。今回の研究の特徴は内視鏡切除された下咽頭扁平上皮癌と重複食道扁平上皮癌という早期病変で癌関連蛋白発現を検討し、field cancerization仮説を検証することである。本検討において下咽頭癌および重複食道癌でp53とFhit発現は異常頻度が高く、類似していた。アセトアルデヒド脱水素酵素2型(ALDH2)欠損者は、頭頸部・食道癌リスクが高く、フラッシング反応を示すことが報告されている。全症例に飲酒喫煙歴があり、フラッシングを認め、この結果はfield cancerizationの観点から喫煙や飲酒など共通の発癌物質の暴露によるものと考えられた。p53蛋白発現異常は多発食道癌および他臓器癌に関与が報告されている。したがって、頭頸部癌でp53とFhit発現を調べることは、重複食道癌のハイリスク患者を効率よくスクリーニングでき、頭頸部癌患者のマネジメントに有用と思われた。E-cadherin、AID発現異常は下咽頭癌・重複食道癌で同様な頻度であり、このことも飲酒、喫煙によるfield効果の可能性が示唆された。胃癌においてAID発現はp53異常を誘導すると考えられているが、今回の検討では、AIDとp53発現との関連は認めなかった。

## 結 論

p53、Fhit、E-cadherin、AID発現の異常頻度とパターンはfield cancerization現象に基づく結果と考えられた。さらにp53とFhit発現は早期下咽頭扁平上皮癌患者において重複食道扁平上皮癌を予期するバイオマーカーとなる可能性がある。