

氏名（本籍）	田中 圭一
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博甲第 9740 号
学位授与年月	令和 3 年 1 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	転移・浸潤に関わるタンパク質 Rho, ROCK の発現と、 同時化学放射線療法後の子宮頸癌の予後との関係について
主査	筑波大学教授 博士（医学） 原 尚人
副査	筑波大学教授 工学博士 榮 武二
副査	筑波大学准教授 博士（医学） 越智 寛幸
副査	筑波大学准教授 博士（医学） 山縣 憲司

論文の内容の要旨

田中圭一氏の博士学位論文は、子宮頸癌における同時化学放射線療法後の予後と、細胞骨格の制御を通して細胞の発生や増殖、悪性腫瘍においては浸潤や転移に関わるタンパク質である RhoA の発現との関係を検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

（目的）

著者はまず、子宮頸癌は、女性の悪性腫瘍の中でも主要な疾患の一つであり、放射線療法が手術と並ぶ子宮頸癌の標準的な治療選択肢として理解されていることを述べている。著者は、化学放射線療法はIB期以降の子宮頸癌に用いられ、近年の治療の進歩によりすぐれた局所制御効果を示す一方で、再発や遠隔転移により、生存率はいまだ満足なものとは言えないことを今日の標準治療や治療成績を根拠に指摘している。そこで著者は、本論文において、標準的な化学放射線療法にさらなる補助療法を施行すべきハイリスクな患者群を決定できれば、子宮頸癌のさらなる予後の改善に寄与する可能性がある旨を指摘している。

著者は、Rho が細胞間マトリックス接着、細胞遊走、神経突起の退縮、細胞質分裂、細胞周期の進行、癌化など様々な機能に関わるタンパク質であることを、先行研究を根拠に述べている。また、同様に ROCK が Rho の代表的なエフェクター分子であり、Rho と共に細胞骨格の制御に関わることを述べている。著者は、これらのタンパク質の発現は正常組織の発生・増殖・成熟だけでなく、癌や慢性炎症などの様々な病態生理学的状態の制御に関与していることを述べている。著者は、いくつかの癌においては、これらの発現がその悪性度や転移の頻度との関係が既に明らかにされていることを先行研究に基づいて論述する一方で、子宮頸癌においてはその関係がいまだ明らかでないことを指摘している。

本研究は、著者がこの観点に基づいて、子宮頸癌患者における癌の転移・浸潤に関わる Rho・ROCK の発現と、化学放射線療法後の予後との関係を明らかにすることを目的として、実験とそこから得られたデータの解析を行ったものである。

（方法）

著者は、筑波大学附属病院において II-III 期の子宮頸部扁平上皮癌と診断され、根治的な化学放射線療法を受けた 49 例（II 期 9 例、III 期 40 例）の患者を対象として研究を行った。著者は、治療前の生検組織を用いて RhoA、RhoC、ROCK-1、ROCK-2 および p 53 の免疫組織化学染色を行い、それらの発現を基準により陽性群、陰性群に分類している。著者は次に、診療記録から患者の転帰情報を調査し、

タンパク発現との関係を、統計学的に解析している。

(結果)

著者は、49 例のうち 40 例に相当する III 期の子宮頸癌患者において、RhoA 陽性群は陰性群に比べ、無増悪生存率と非遠隔転移生存率が統計学的に有意に低値であることを示した ($p = 0.045$, $p = 0.041$)。一方で、局所制御率と全生存率には統計学的な有意差を認めなかったことも併せて示している。著者は、49 例全体 (II 期 + III 期) および II 期の子宮頸癌患者における RhoA の発現と生存率には、無増悪生存率と非遠隔転移生存率を含め統計学的な有意差を認めないことを明らかにした。また、その他の解析対象としたタンパク質である p53、RhoC、ROCK1、ROCK2 の解析において、いずれも生存率に対する統計学的な有意差を認めないことを併せて明らかにしている。また、著者は、RhoA の発現が局所進行 (FIGO 進行期)、腫瘍の大きさ、リンパ節転移の有無などの患者背景とは統計学的な差がないことを明らかにしている。著者は RhoA の発現と CCRT の治療法や今回検討した他の関連タンパク質発現との関係は明らかでないことを指摘している。著者は、全患者群においても、RhoA と RhoC の二重陽性例とそれ以外の症例群の間に、生存率における統計学的な有意差を認めないことを指摘している。

著者は、本研究により、子宮頸癌患者の化学放射線療法後の再発、特に遠隔転移の予測に RhoA の発現が重要な役割を果たしている可能性を明らかにした。著者は、このことが転移リスクに応じた子宮頸癌患者の層別化に役立ち、個別化された子宮頸癌治療の提供につながる可能性がある」と論述している。

(考察)

著者は、Rho は Ras スーパーファミリーに属する低分子 GTP 結合タンパク質の分子であり、細胞間の接着、神経突起の伸長と退縮およびそれによる細胞の移動、細胞質の分裂など細胞骨格の制御のさまざまな作用に関わることを、先行研究を根拠に述べている。

著者は、そこを着眼点とし、Rho と子宮頸癌における遠隔転移のリスクなどとの関係が明らかになれば、Rho や ROCK の発現の有無が子宮頸癌のリスクを予測する因子の一つとなり、追加の化学療法の必要性の判断や、Rho や ROCK の阻害剤を新たな分子標的薬として用いられるようになる可能性があることを、先行研究を引用し指摘している。本研究は、著者が進行期の子宮頸癌における CCRT 後の遠隔転移と RhoA の発現が密接に関連していることを初めて示したものである。

本研究を基に著者は、RhoA の発現が遠隔転移の予測において、患者の背景や病巣の状態に依存しない独立した因子である可能性を指摘している。そして、今後転移浸潤に関わる分子以外に、癌の予後と関わるものが指摘されている低酸素系に関わる分子など、細胞における他の機能を担うタンパク質との関係を含めた更なる研究が必要であると考察している。

また著者は、今後の研究手法の課題として、対象の病期を絞って症例を収集することや、免疫組織化学染色の結果の評価について機械測定などより客観的な手法を採用することなどについて指摘している。

審査の結果の要旨

(批評)

本論文は、子宮頸癌における同時化学放射線療法後の予後と、悪性腫瘍において浸潤や転移に関わるタンパク質である RhoA の発現との関係を検討し、それが遠隔転移と密接に関連することを初めて明らかにしたものである。本研究結果は、子宮頸癌治療応用に大いに貢献し、直ちに実用可能であることを示している。以上から、本論文は学位授与に値する優れた論文であると評価できる。

令和 2 年 11 月 24 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。