

# 論 文 要 旨

p62 is a useful predictive marker for tumour regression after chemoradiation therapy in patients with advanced rectal cancer: An immunohistochemical study  
(p62 免疫染色法による、進行直腸癌に対する術前化学放射線療法の効果予測の検討)

関西医科大学 外科学講座  
(指導：関本 貢嗣 教授)

小林 壽範

## 【研究背景】

直腸癌における治療戦略として 2013 年に Haba-Gama らより、術前化学放射線療法 (以下, CRT) を行い, 非手術で経過観察する Watch and wait アプローチ (以下, W&W) が報告された. CRT の効果予測因子として複数の Biomarker (CEA, p53, Ki67, CD133) の検討が過去に報告されているが, 有効性や汎用性に欠けており, さらなる検索が求められている. 我々は, 2017 年に下咽頭癌に対する放射線治療抵抗性の予測因子として報告された, オートファジー関連タンパク質である p62 に注目し, 当院における直腸癌 CRT 症例において, 切除検体の腫瘍退縮程度 (Tumor regression grade: TRG) と CRT 治療前の内視鏡検体における p62 発現との関係性を検討した.

## 【研究方法】

対象患者は, 2013 年 1 月から 2020 年 4 月末までの間, 附属病院において進行直腸癌に対して内視鏡診断の後, 術前に CRT を行ってから根治切除を施行した 47 例を対象とした. CRT 適応基準は, 初診時 MRI 診断において, cT2-4 もしくはリンパ節転移が疑われた症例に対して行った. CRT のメニューは 45-50.4Gy のロングコースを中心として, 放射線照射日に TS-1 を内服. CRT から約 2 ヶ月後に根治術式を行なった. 病理診断において, 切除検体における TRG を, 遺残した腫瘍細胞数を 25% きざみで 4 段階 (例: TRG1 遺残腫瘍あり 75% $\geq$ ) に分類し, CRT の効果判定として, TRG2-4 を効果あり, TRG1 を CRT 効果なしと定義した. 免疫組織化学法においては, MBL 社の p62 抗体を使用し, 染色強度 (0-+3), 細胞数 (%) を測定, それぞれを乗算した発現スコアを算出. 第一エンドポイントとして, p62 の染色強度, 発現スコアと CRT 効果あり/なしの結果に相関があるかを統計解析した. 統計解析は jmp(version13) を用い t 検定, ROC 曲線ロジスティック回帰分析を行った.

## 【結果】

47 症例, 全てにおいて p62 免疫組織化学検査は陽性を示し, 染色強度は, +2 が 62%, +3 が 38%, 細胞数の中央値は 87% であった. TRG における CRT 効果判定との関係においては, 染色強度 +3, 細胞数%, 発現スコアいずれにおいても相関を認め ( $p=0.0002$ ,  $p=0.0116$ , and  $p<0.0001$ ), p62 強発現が CRT 効果抵抗性と関与を認めた. p62 発現スコアによる ROC 曲線は, スコア 240 以上にて CRT 治療抵抗性ありを示した.

## 【考察】

p62 はオートファジーにおいて酸化ストレスにより誘導される Key タンパク質である. ユビキチン経路を介し Lysosome 依存性に細胞の恒常性を保っている. また, p62 はマルチドメインを有しており, オートファジーのみならず, 腫瘍増殖の転写因子 Nrf2-Keap1 にも作用するとされている. p62 の発現と大腸癌における悪性度, 予後との相関は既に報告されており, 腫瘍増殖の転写の一部を

反映しており、p62 強発現は CRT 抵抗性を予測できた可能性を示唆している。  
今後もさらなる、p62, Nrf2-Keap1 経路の検討が必要である。