

広仁会賞 第32回 下村 学

題 名：Overexpression of Hypoxia Inducible Factor-1 alpha is an independent Risk Factor for Recurrence After Curative Resection of Colorectal Liver Metastases

(低酸素誘導因子 (Hypoxia Inducible factor-1 α , HIF-1 α) の過剰発現は大腸癌肝転移治療切除後の独立した再発危険因子である)

発表誌：Annals of Surgical Oncology 2013, 20 Supple 3: 527–536

要旨：

低酸素誘導因子 (Hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) は低酸素環境における腫瘍新生の主要な調節因子であり、悪性腫瘍の有望な治療標的である。HIF-1 α は低酸素環境だけでなく、様々な腫瘍周囲環境や遺伝子変異によってその発現が調節されることが知られているが、転移巣における発現の意義は定まっていない。肝転移巣における HIF-1 α 発現の意義を明らかにすることを目的とし (対象：原発巣と肝転移巣を共に治療切除した大腸癌肝転移初回肝切除症例 64例)、肝転移巣における HIF-1 α の発現と、血管新生の主要調節因子である vascular endothelial growth factor (VEGF) を含めた臨床病理学的因子、および大腸癌関連遺伝子 (p53, KRAS, BRAF, PIK3CA) との相関関係、予後への影響を検討した。さらに同一症例における原発巣切除標本を病理組織学的に評価し、転移巣との発現変化を検討した。転移巣の HIF-1 α の高発現は 16例 (25%) に認め、VEGF 陽性は 34例 (53.1%) だった。p53 は 37例 (57.8%) に陽性で、KRAS 変異は 25例 (39.1%)、BRAF 変異は認めず、PIK3CA 変異は 5例 (7.8%) に認めた。原発巣と転移巣における HIF-1 α 、VEGF の発現パターンには相関性が見られ、発現率は同等だった。転移巣の HIF-1 α の高発現は VEGF 発現陽性、および、PIK3CA 遺伝子変異と有意に相関した。原発巣リンパ節転移陽性、肝腫瘍個数と共に HIF-1 α の高発現は独立した再発危険因子であり、HIF-1 α の高発現例は無再発生存率が有意に不良だった。以上の結果から、大腸癌における変異型 PIK3CA による HIF-1 α 発現制御の可能性と共に、HIF-1 α は大腸癌肝転移に対する有望な治療標的である可能性が示された。