

論文内容要旨

Combined analysis of intratumoral human equilibrative nucleoside transporter 1 (hENT1) and ribonucleotide reductase regulatory subunit M1 (RRM1) expression is a powerful predictor of survival in patients with pancreatic carcinoma treated with adjuvant gemcitabine-based chemotherapy after operative resection

(Gemcitabine を用いた膵癌術後補助化学療法における human equilibrative nucleoside transporter 1 と ribonucleotide reductase regulatory subunit M1 の有用性についての検討)

Surgery,153:565-575,2013.

主指導教員：末田 泰二郎 教授

(応用生命科学部門 外科学)

副指導教員：村上 義昭 准教授

(応用生命科学部門 外科学)

副指導教員：茶山 一彰 教授

(応用生命科学部門 消化器・代謝内科学)

中川 直哉

(医歯薬学総合研究科 展開医科学専攻)

論文内容要旨

【背景】

浸潤性膵管癌（以下、膵癌）は最も予後の悪い悪性腫瘍の一つである。我々は 2002 年より gemcitabine（以下、GEM）を用いた膵癌術後併用化学療法を行い良好な成績を収めている。膵癌における GEM を用いた術後補助化学療法は予後の改善をもたらしているが、その効果は個人差があり、化学療法の選択の個別化が今後は重要な課題となってくる。

GEM は細胞内に取り込まれた後に活性体となるため、細胞内への取り込みや細胞内での代謝経路は GEM の感受性にも関与し、それらを検索することで GEM に対する感受性の有用な biomarker となると考えられる。

GEM は、human Equilibrative Nucleoside Transporter-1 (hENT1) によって細胞内に取り込まれた後、GEM のリン酸化酵素である deoxycytidine kinase (dCK) によって活性化される。つまり hENT1/dCK の遺伝子発現亢進は細胞の GEM 感受性を増強させ、GEM 感受性の増強因子 (positive regulator) と考えられる。一方、細胞内でリン酸化を受け活性化された GEM (dFdCDP/dFdCTP) は、ribonucleoside reductase (RR) 活性、DNA 合成を阻害する。RR は regulatory subunit M1 (RRM1) と catalytic subunit M2 (RRM2) からなり、DNA の重合と修復に必須の deoxyribonucleotide triphosphates (dNTPs) を産生する。GEM の細胞内活性体である dFdCDP は直接 RR 活性を抑制することで抗腫瘍効果を発揮する。RR 発現亢進は GEM 抵抗性と相関するものと考えられ、RR は GEM 感受性の抑制因子 (negative regulator) と考えられる。

このような機序から、hENT1/RRM1 は GEM 感受性を予測する有用な biomarker になりうると考えられるため、これらの発現を解析し、GEM を使用した膵癌術後補助化学療法施行例で抗腫瘍効果が予測可能かどうかを後ろ向きに検討した。

【目的】

膵癌術後の GEM 補助化学療法における効果予測因子として、免疫組織染色における hENT1 と RRM1 の有用性を明らかにすることを目的とした。

【対象】

2002 年から 2011 年まで当科において外科的治癒切除 (R0 or R1 切除) がなされ、GEM を用いた術後補助化学療法を施行した膵癌症例 109 例を対象とした。術式は、膵頭部癌に対しては幽門輪温存膵頭十二指腸切除を、膵体尾部癌に対しては膵体尾部脾合併切除術を標準術式とし、領域リンパ節郭清は全例に行った。大動脈周囲リンパ節郭清は全例には行っていない。肉眼的癌遺残症例は除外した。術後補助化学療法としては GEM 単独あるいは GEM と S-1 の併用療法を施行した。GEM 単独化学療法は GEM を $700\text{mg}/\text{m}^2$ で day1 に投与し 2 週間で 1 サイクル、GEM と S-1 の併用療法は GEM を $700\text{mg}/\text{m}^2$ で day1 に投与、S-1 を $50\text{ mg}/\text{m}^2$ で day1-7 に連続投与し day8-14 は休薬で 1 サイクルとし、両者とも 10 サイクルを目標に行った。

【方法】

術後パラフィン切片を用いて hENT1/RRM1 の免疫組織化学染色を行った。hENT1 染色の場合、positive control を islet cell とし、RRM1 染色では細胞質/間質細胞と比較し、癌組織での発現をそれぞれ Grade 0-3 の 4 段階に分け、Grade 2,3 の癌細胞が 50%以上を高発現とし、それ未満を低発現とした。hENT1/RRM1 発現と臨床病理学的因子との関係を検討し、生存率を Kaplan-Meier 法を用い Logrank 検定を行い比較検討した。

【結果】

対象症例 109 例における hENT1/RRM1 高発現群はそれぞれ 78 例 (71.6%)、44 例 (40.4%)、であり、それぞれの群で患者背景に差は認めなかった。109 症例の 1 年全生存率(OS)は 81%、5 年 OS は 31%であった。全症例 109 例の予後因子について解析を行うと、単変量解析では R 因子 (R0; 37% vs. R1; 11%, $p=0.042$)、pT 因子 (pT1/T2; 59% vs. pT3; 25%, $p=0.019$)、リンパ節転移 (pN0; 55% vs. pN1; 17%, $p=0.001$)、hENT1 (high; 38% vs. low; 13%, $p=0.001$)、RRM1 (high; 24% vs. low; 37%, $p=0.040$) が有意な予後因子であった。多変量解析では pT 因子 (HR; 3.03, 95%CI; 1.02-9.01, $p=0.047$)、リンパ節転移 (HR; 2.45, 95%CI; 1.18-5.08, $p=0.016$)、hENT1 (HR; 3.16, 95%CI; 1.65-6.06, $p=0.001$)、RRM1 (HR; 2.20, 95%CI; 1.14-4.24, $p=0.019$) が独立した予後因子として抽出された。また hENT1 と RRM1 の発現を組み合わせ評価した場合、high hENT1/low RRM1 はより強く独立した予後因子として抽出された ($p<0.001$)。

【まとめ】

臨床病理学的因子と hENT1/RRM1 の発現には相関を認めなかった。GEM を用いた膵癌術後補助化学療法群では hENT1 高発現群の方が hENT1 低発現群に比べて OS、は良好であり、RRM1 低発現群の方が RRM1 高発現群に比べ OS は良好であった。hENT1 と RRM1 の発現を組み合わせ評価した場合、hENT1 高発現群でかつ RRM1 低発現群では有意に OS が良好であった。

【結語】

免疫組織染色における hENT1/RRM1 の評価は簡便であり、膵癌術後の GEM を用いた補助化学療法の個別化治療に有用であることが示唆された。