

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)	氏名	中川 直哉
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目			
<p>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</p> <p>(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)</p>			
論文審査担当者			
主 査	教 授	有 廣 光 司	㊞
審査委員	教 授	杉 山 一 彦	
審査委員	講 師	佐 々 木 民 人	
〔論文審査の要旨〕			
<p>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。著者らは、2002年より gemcitabine（以下、GEM）を用いた膵癌術後補助化学療法を行い、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。</p> <p>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、それらに関与する biomarker を検索することは GEM を用いた膵癌術後補助化学療法の有効性の指標となると考えられる。</p> <p>GEM は、human Equilibrative Nucleoside Transporter-1（以下、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（以下、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 は、ribonucleoside reductase（以下、RR）活性、DNA 合成を阻害する。RR は regulatory subunit M1（以下、RRM1）と catalytic subunit M2 からなり、</p>			

DNAの重合と修復に必須の deoxyribonucleotide triphosphates を産生する。GEMの細胞内活性体である gemcitabine triphosphate 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検討するため、著者らは本研究を立案した。

本研究は、2002 年から 2011 年まで外科的治癒切除 (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。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。全例、ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用い hENT1・RRM1 の免疫組織化学的染色を行い、hENT1・RRM1 発現と臨床病理学的因子との関係を検討し、hENT1・RRM1 発現と生存率との関連を、Kaplan-Meier 法を用い Log-rank 検定を行い検討した。

その結果、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%) に認められ、臨床病理学的因子と hENT1・RRM1 の発現程度との間には有意な関連は認めなかった。109 例の 1 年全生存率 (以下, OS) は 81%, 5 年 OS は 31% であった。OS について、109 例の予後因子解析を行うと、単変量解析では R 因子 ($p = 0.042$), pT 因子 ($p = 0.019$), リンパ節転移 ($p = 0.001$), hENT1 ($p = 0.001$), RRM1 ($p = 0.040$) が有意な予後規定因子であった。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 発現性 (HR; 3.16, 95%CI; 1.65-6.06, $p=0.001$), RRM1 発現性 (HR; 2.20, 95%CI; 1.14-4.24, $p=0.019$) が独立した予後規定因子として抽出された。また hENT1・RRM1 発現の組み合わせで OS を検討した結果、hENT1 高発現/RRM1 低発現症例は、他の組み合わせ症例と比較し有意に予後良好であり、hENT1・RRM1 発現の複合解析は、より強い独立した予後規定因子となった ($p < 0.001$)。

以上の結果から、本論文は膵癌において腫瘍内 hENT1 高発現・RRM1 低発現が GEM を用いた術後補助化学療法施行症例の良好な予後と密接に関連しており、腫瘍内 hENT1・RRM1 発現を複合的に解析することにより、膵癌に対する GEM を用いた術後補助化学療法施行の効果を予測し得る可能性がある」と結論した。

本論文は、hENT1・RRM1 発現の評価が、GEM を用いた膵癌に対する術後補助化学療法の有効性の指標となることを示し、膵癌術後補助化学療法の個別化治療の可能性を示唆した有意義な論文であり、膵癌術後補助化学療法の発展に寄与した意義は大きい。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。