

# 論文内容要旨

Concurrent analysis of human equilibrative nucleoside transporter 1 and ribonucleotide reductase subunit 1 expression increases predictive value for prognosis in cholangiocarcinoma patients treated with adjuvant gemcitabine-based chemotherapy.

(胆道癌患者に対する Gemcitabine を用いた術後補助化学療法において human equilibrative nucleoside transporter 1 および ribonucleotide reductase regulatory subunit M1 発現の同時解析は予後の予測価値を高める)

British Journal of Cancer, 2014, in press.

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：茶山 一彰 教授

(応用生命科学部門 消化器・代謝内科学)

副指導教員：村上 義昭 准教授

(応用生命科学部門 外科学)

佐々木 勇人

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

## 【背景】

胆管癌では外科的手術が最も根治的な治療であるが、切除後胆管癌の5年生存率はいまだに18-40%である。予後改善のために術後補助化学療法などの周術期治療が提案されてきている。我々は2002年より **adjuvant gemcitabine-based chemotherapy (AGC)** を進行胆道癌の術後補助化学療法として導入し、これまで良好な成績を報告してきた。しかしその効果には個人差が認められ、個別化治療を目指すにあたり **gemcitabine(GEM)** の biomarker の検索が重要であると考えられた。

我々は最近、切除後胆管癌において **GEM** を細胞内へ輸送する役割を果たす **Human Equilibrative Nucleoside Transporter 1(hENT1)** の発現が **GEM** の感受性を予測し、予後予測の適切な biomarker であることを報告した。また切除後膵癌においては、**hENT1** 発現だけでなく、DNA合成に関わる **Ribonucleotide reductase subunit M1(RRM1)** の発現を組み合わせて評価したところ、より強い予後予測ができることを示した。しかし胆管癌において **RRM1** の重要性はまだ明らかではない。

## 【目的】

胆管癌切除症例において **GEM** の代謝酵素である **hENT1** と **RRM1** の発現と予後との関係を検討する。

## 【方法】

対象は1983年から2012年まで当科にて **R0**、**R1** 手術を行った、肝内および肝外進行胆道癌症例(**UICC stages II-IV**)。腫瘍内 **hENT1**、**RRM1** 発現を免疫組織学的に評価し、臨床病理学的因子、生存率との関係を単変量解析、多変量解析を用いて検討した。術式は肝内胆管癌、肝門部胆管癌には肝切除を、遠位胆管癌には膵頭十二指腸切除を施行した。**AGC** レジメンは2種類。①**GEM** 単独療法は1サイクル2週間、**GEM** : **700mg/m<sup>2</sup>** を第1日目に投与。②**GEM+S1** 併用療法は1サイクル2週間、**GEM** : **700mg/m<sup>2</sup>** を第1日目に投与、**S-1** : **50mg/m<sup>2</sup>** を第1日目より1週間連日内服し、その後1週間休薬。両者とも目標10サイクルとした。術後パラフィン切片を用いて **hENT1/RRM1** の免疫組織学的染色を行った。**hENT1** 染色の場合 **positive control** をリンパ球とし、**RRM1** 染色では形質細胞、間質細胞とした。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。

## 【結果】

適切な症例は127例。127例中68例(54%)に **AGC** を施行された。**hENT1** 高発現、**RRM1** 高発現はそれぞれ86例(68%)、67例(53%)に認められた。観察期間中央値は81ヵ月。5年生存率は33%だった。

単変量解析で **AGC(+)**68例では腫瘍分化度(**P=0.003**)、**UICC Stage**(**P=0.042**)、**hENT1** 発現(**P=0.005**)、**RRM1** 発現(**P=0.015**)が **disease-free survival (DFS)** で有意差あり、腫瘍分化度(**P=0.011**)、リンパ節転移(**P=0.009**)、**UICC Stage**(**P=0.012**)、**hENT1** 発現(**P=0.036**)、**RRM1** 発現(**P=0.035**)が **overall survival (OS)** で有意差を認めた。一方、**AGC(-)**59例におい

ては、hENT1、RRM1 発現と、DFS、OS との間に有意な相関はみられなかった。AGC(+)<sup>68</sup>例を hENT1 高発現かつ RRM1 低発現 20 例(29%)、hENT1 高発現かつ RRM1 低高発現 25 例(37%)、hENT1 低発現かつ RRM1 低発現 13 例(19%)、hENT1 低発現かつ RRM1 高発現 10 例(15%)の 4 群に分けて解析した結果、hENT1 高発現かつ RRM1 低発現群は他の 3 群と比較して極めて予後が良好であった(DFS:  $P < 0.001$ , OS:  $P = 0.001$ )。

AGC(+)<sup>68</sup>例において多変量解析を行うと、hENT1 高発現(HR, 0.49; 95%CI, 0.24-0.98,  $P = 0.044$ )、RRM1 低発現(HR, 0.41; 95%CI, 0.21-0.80,  $P = 0.009$ )、腫瘍分化度 Wel (HR, 0.37; 95%CI, 0.17-0.76,  $P = 0.007$ )が独立して DES が良好であった。また RRM1 低発現(HR, 0.43; 95%CI, 0.20-0.89,  $P = 0.024$ )、リンパ節転移なし(HR, 0.39; 95%CI, 0.18-0.81,  $P = 0.011$ )、腫瘍分化度 Wel (HR, 0.45; 95%CI, 0.19-0.98,  $P = 0.045$ )が独立して OS が良好であった。

さらに hENT1 高発現かつ RRM1 低発現群は DFS: HR, 0.22; 95%CI, 0.08-0.51,  $P < 0.001$ , OS: HR, 0.22; 95%CI, 0.07-0.60,  $P = 0.001$  で独立して予後良好であった。

#### 【まとめ】

進行胆道癌における hENT1、RRM1 発現は AGC 施行群において、生存率と有意な相関があった。さらに hENT1、RRM1 発現の同時解析はそれぞれ 1 つのみの評価よりも有用であった。