

論 文 内 容 要 旨

題 目 Response Predictors of S-1, Cisplatin, and Docetaxel Combination Chemotherapy for Metastatic Gastric Cancer: Microarray Analysis of Whole Human Genes

(マイクロアレイを用いた切除不能進行胃癌における S-1, シスプラチン, ドセタキセル 3 剤併用化学療法の治療効果予測因子についての検討)

著 者 Shinji Kitamura, Toshihito Tanahashi, Eriko Aoyagi, Tadahiko Nakagawa, Koichi Okamoto, Tetsuo Kimura, Hiroshi Miyamoto, Yasuhiro Mitsui, Kazuhito Rokutan, Naoki Muguruma, Tetsuji Takayama

Oncology 平成 29 年 3 月 17 日発行

第 93 巻第 2 号 127 ページから 135 ページに発表済

内容要旨

我々はこれまで、切除不能進行胃癌を対象に、Docetaxel+CDDP+S-1 (DCS) 療法の第 I 相試験及び II 相試験を行い、DCS 療法により高い奏効率と downstaging rate が得られることを報告した (Br J Cancer, 2007, Cancer Chemother Pharmacol, 2009)。また、Stage III の進行胃癌を対象に DCS 療法の Neoadjuvant chemotherapy としての有効性を調べる第 II 相試験を行い、本療法により高い R0 切除率が得られることを報告した (Cancer Chemother Pharmacol 2013)。現在、本邦では切除不能進行胃癌を対象に DCS 療法の有効性を調べる第 III 相試験 (JCOG1013) が行われており、解析が待たれている。このように、DCS 療法は進行胃癌に高い有効性を示すが、非奏効例が存在することや、Grade3/4 の好中球減少が比較的高頻度に出現するなどの問題点も指摘されている。そのため、治療前に DCS 療法の有効性を適切に予測できるバイオマーカーを開発することが重要である。そこで本研究では、一次治療として DCS 療法を施行した切除不能進行再発胃癌 19 症例 (奏効群 11 例及び非奏効群 8 例) を対象にヒト全ゲノムの遺伝子発現プロファイルを網羅的に解析し、本療法の有効性を予測するバイオマーカーを検索した。

まず、DCS 療法開始前の内視鏡検査にて胃癌部および背景胃粘膜より生検を行い、レーザーマイクロダイゼクション法により癌腺管または正常腺管のみを

採取して RNA を抽出した。常法により cDNA を作製した後、Cy3 標識を行い、41000 個の遺伝子を含むヒト全ゲノム DNA マイクロアレイ (Whole Human cDNA Chip, Agilent) と hybridization を行い、網羅的遺伝子解析を行った。奏功群と非奏功群の 2 群間におけるマイクロアレイ解析結果から癌部 (T) と非癌部 (N) の比 (T/N) が変動差 3 倍以上となり、T 検定にて有意差を呈する 29 の遺伝子を抽出した。29 遺伝子を用いて leave-one-out validation 法、N-fold validation 法により DCS 療法の治療効果予測を行ったところ、94.7% (18/19) で効果予測可能であった。さらに、29 遺伝子から遺伝子を絞り込みを行い、platelet derived growth factor B (PDGFB) の低発現、polycomb group ring finger 3 (PCGF3) の高発現、Cytokine-inducible SH2-containing protein (CISH) の高発現、及び annexin 5 (ANXA5) の高発現の 4 遺伝子の組み合わせを用いることで leave-one-out validation 法、N-fold validation 法による治療効果予測は 100% となった。各遺伝子について TaqMan PCR 法により遺伝子発現解析を行い、マイクロアレイで得られた結果の再現性を確認した。また、独立した臨床検体を用いてこれらの 4 遺伝子の発現を免疫染色により検討したところ、非奏効例においては PDGFB の低発現、PCGF3、CISH、ANXA5 の高発現を、著効例では PDGFB の高発現、PCGF3、CISH、ANXA5 の低発現を呈する症例が確認された。

治療前の生検組織からマイクロダイゼクションを行い、DNA マイクロアレイによって網羅的遺伝子解析を行うことで、PDGFB、PCGF3、CISH、ANXA5 の 4 遺伝子の組み合わせが DCS 療法の効果予測マーカーとなることが示唆された。これらの遺伝子発現を確認することで、抗癌剤の効果を事前に予測し、個別化医療が可能となる可能性がある。また解析により得られた遺伝子は新規の抗癌剤耐性・感受性マーカー、新規薬剤の分子標的となる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙医第 1751 号	氏名	北村 晋志
審査委員	主査 島田 光生 副査 井本 逸勢 副査 西岡 安彦		

題目 Response Predictors of S-1, Cisplatin, and Docetaxel Combination Chemotherapy for Metastatic Gastric Cancer: Microarray Analysis of Whole Human Genes.
 (マイクロアレイを用いた切除不能進行胃癌における S-1, シスプラチン, ドセタキセル 3 剤併用化学療法の治療効果予測因子についての検討)

著者 Shinji Kitamura, Toshihito Tanahashi, Eriko Aoyagi, Tadahiko Nakagawa, Koichi Okamoto, Tetsuo Kimura, Hiroshi Miyamoto, Yasuhiro Mitsui, Kazuhito Rokutan, Naoki Muguruma, Tetsuji Takayama
 平成 29 年 3 月 17 日発行 Oncology. 第 93 巻第 2 号
 127 ページから 135 ページに発表済
 (指導教授 高山 哲治)

要旨 切除不能進行再発胃癌に対する標準治療として、本邦では S-1 + cisplatin による 2 剤併用療法が行われているが、生存期間は 6 - 13 ヶ月程度であり、必ずしも十分な治療効果が得られていない。申請者らはこれまで、切除不能進行再発胃癌を対象に Docetaxel+cisplatin+S-1(DCS)療法の第 I 相試験及び II 相試験を行い高い有効性を報告した。しかし、DCS 療法においても非奏功例が存在し、また、好中球減少などの副作用が比較的高頻度に出現することから、治療前にその有効性を適切に予測できるバイオマーカーの開発が必要である。そこで本研究では、一次治療として DCS 療法を施行した切除不能進行再発胃癌 19 症例(奏功群 11 例, 非奏功群 8 例)を対象に、治療前の生検組織より

microdissectionにより癌細胞または正常腺管のみを採取し、DNA マイクロアレイ解析を行うことにより治療効果を予測するバイオマーカーの解析を行なった。

得られた結果は以下の如くである。

- 1) 著効群または非奏功群の癌組織において、有意に高発現または低発現する 29 遺伝子を抽出した。
- 2) 29 遺伝子を用いて leave-one-out validation 法及び N-fold validation 法により DCS 療法の治療効果を予測したところ、94.7%(18/19)で予測が可能であった。
- 3) 29 遺伝子中の platelet derived growth factor B (PDGFB) (低値)、polycomb group ring finger 3 (PCGF3)、Cytokine-inducible SH2-containing protein (CISH) 及び annexin 5 (ANXA5) (いずれも高値)の 4 遺伝子の組み合わせにより 100%の治療効果 (非奏功) 予測が可能であった。
- 4) マイクロアレイ解析における 4 遺伝子の発現は、癌組織を用いた定量的 PCR 法により確認された。また臨床検体で 4 遺伝子の発現を免疫染色により検討したところ、非奏効例においては PDGFB の低発現、PCGF3、CISH、ANXA5 の高発現を呈する症例が確認された。

以上の結果より、これらの遺伝子は胃癌に対する DCS 療法の抗癌剤耐性に密接に関わっていると考えられ、これらの遺伝子発現を調べることで、抗癌剤の効果を予測し、個別化医療が可能となることが示唆された。本研究は、今後の胃癌治療の発展に寄与するものであり、学位授与に値すると判定した。