

## 学位論文の要旨

Clinical significance of platelet-derived growth factor  
receptor- $\beta$  gene expression in stage II/III gastric cancer  
with S-1 adjuvant chemotherapy

(StageII/III 胃癌根治切除+S-1 補助化学療法投与症例におけ  
る Platelet Derived Growth Factor Receptor- $\beta$  (PDGFR- $\beta$ )  
遺伝子発現の臨床的意義)

Akio Higuchi

樋口 晃生

Department of Surgery

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学大学院医学研究科 外科治療学

( Thesis Adviser : Munetaka Masuda, Professor )

(指導教員: 益田 宗孝 教授)

Clinical significance of platelet-derived growth factor  
receptor- $\beta$  gene expression in stage II/III gastric cancer  
with S-1 adjuvant chemotherapy

(StageII/III 胃癌根治切除+S-1 補助化学療法投与症例におけ  
る Platelet Derived Growth Factor Receptor- $\beta$  (PDGFR- $\beta$ )  
遺伝子発現の臨床的意義)

【背景及び目的】

StageII/III 胃癌の標準治療は D2 リンパ節郭清を伴う胃切除と S-1 による術後 1 年間の補助化学療法である。しかしながら標準治療を受けた stageII/III 胃癌患者でも、その治療成績は未だ十分ではない。更なる治療成績の向上を目指し、バイオマーカーを用いた個別化治療が期待されている。

PDGFR- $\beta$  はチロシンキナーゼ受容体の 1 つであり、腫瘍の増殖、血管新生などに関与している。そこで今回我々は根治切除後に補助化学療法として S-1 を投与した stageII/III 胃癌症例における胃癌組織の PDGFR- $\beta$  遺伝子発現の臨床的意義について検討した。

【対象および方法】

対象は 2002 年から 2010 年に根治切除術後 S-1 による補助化学療法を受けた stageII/III 胃癌症例 134 例。同時期に胃癌根治切除後に S-1 による補助化学療法が施行されなかった 103 例を対照症例とした。胃癌組織と近接正常胃粘膜の凍結検体より mRNA を抽出して PDGFR- $\beta$  mRNA の相対的発現量を real-time RT PCR 法を用いて計測し、胃癌組織と近接正常胃粘膜の PDGFR- $\beta$  遺伝子発現量の比較、PDGFR- $\beta$  遺伝子と臨床病理学的因子および生存率との関係について検討した。また分化型、未分化型の胃癌組織のホルマリン固

定パラフィン包埋切片を用いて免疫染色を行い，癌組織における PDGFR- $\beta$  蛋白発現について観察した。

50

### 【結果】

PDGFR- $\beta$  mRNA の発現量は近接正常胃粘膜組織と比較して胃癌組織で有意に高かった ( $p=0.009$ )。免疫染色における胃癌組織での PDGFR- $\beta$  蛋白の発現では，分化型，未分化型の胃癌組織の両者とも癌間質組織において PDGFR- $\beta$  蛋白の発現が認められた。PDGFR- $\beta$  mRNA の発現量と臨床病理学的因子の間に関連性は認められなかった。S-1 投与群において胃癌組織での PDGFR- $\beta$  高発現群は低発現群と比較して有意に予後不良であった。多変量解析でも独立した予後不良因子であった。一方 S-1 非投与群では PDGFR- $\beta$  発現による生存率に有意差は認めなかった。

55

60

### 【考察】

我々の検討では PDGFR- $\beta$  mRNA の発現量は近接正常胃粘膜組織と比較して胃癌組織で有意に高かった。また，胃癌組織における PDGFR- $\beta$  蛋白の発現は，癌間質組織において認められた。Guo らは胃癌組織において PDGFR- $\beta$  の免疫組織学的発現量が正常胃粘膜組織と比較して有意に高値であり，PDGFR- $\beta$  の発現は癌間質組織において認めることを報告しており，我々の結果も Guo らの報告と一致した(Guo et al., 2013)。また，S-1 投与群において胃癌組織での PDGFR- $\beta$  高発現群は低発現群と比較して有意に予後不良であり，多変量解析でも独立した予後不良因子であった。Paulsson らは乳癌症例において PDGFR- $\beta$  が間質で高発現している症例は無再発生存率と無病生存率が有意に低いことを報告しており(Paulsson et al., 2009)，Hagglof らも前立腺癌症例において癌組織の間質における PDGFR- $\beta$  の高発現は予後因子となることを報告している(Hagglof et al., 2010)。我々の検討結果もこれらの報告と一致した。

65

70

PDGFR- $\beta$  はチロシンキナーゼ受容体である PDGF family の 1 つであり，PDGFR- $\beta$  を介したシグナルによって腫瘍細胞の増殖，血管新生の惹起，周皮細胞の補充，間質圧 (IFP) の調節による細胞内への抗癌剤輸送への関与などが報告されている(Ostman and Heldin, 2007, Kitadai et al., 2011)。根治切除後 S-1 による術後補助化学療法を受けた胃癌患者において，胃癌組織の PDGFR- $\beta$  高発現群は低発現群と比較して有意に予後不良であったメカニズムについて，まだ十分明らかにはなっていない。これについては，ヒトの非小細胞肺癌組織を移植したマウスにおいて PDGFR- $\beta$  高発現群の IFP が高値であったという報告(Tailor et al., 2010)があり，PDGFR- $\beta$  高発現と IFP 高値には関連性がある可能性がある。また，頭頸部癌において IFP 低値の症例は放射線治療効果が高く予後も良いという報告(Yeo et al., 2009)があり，IFP を低値にすることは，予後の改善につながる可能性が推察される。また，ヌードマウスに移植した甲状腺腫瘍において PDGFR 阻害薬の投与が IFP を低下させ，タキソールや 5FU 投与による抗腫瘍効果を高めたという報告(Pietras et al., 2002)もあ

75

80

る。以上より、間接的ではあるが、S-1 による術後補助化学療法を受けた胃癌患者において胃癌組織の PDGFR- $\beta$  高発現群が低発現群と比較して有意に予後不良であったメカニズムについては、PDGFR- $\beta$  高発現により IFP 高値が惹起され、その結果として根治切除後の微小転移巣に対する S-1 輸送の減少が生じ、胃癌根治切除後の予後へ影響を及ぼした可能性が考えられた。しかしあくまでも仮説であり、今後この仮説の検証を行っていく必要がある。

#### 【結語】

胃癌患者において PDGFR- $\beta$  遺伝子の発現は正常胃粘膜と比較して胃癌組織で有意に高発現であり、PDGFR- $\beta$  遺伝子の高発現は S-1 による術後補助化学療法を受けた stageII/III 胃癌患者において独立した予後規定因子であった。S-1 による術後補助化学療法を受けた stageII/III 胃癌患者における PDGFR- $\beta$  遺伝子の発現は予後予測因子として有用である可能性が示唆された。

- GUO, Y., YIN, J., ZHA, L. & WANG, Z. 2013. Clinicopathological significance of platelet-derived growth factor B, platelet-derived growth factor receptor-beta, and E-cadherin expression in gastric carcinoma. *Contemp Oncol (Pozn)*, 17, 150-5.
- 125 HAGGLOF, C., HAMMARSTEN, P., JOSEFSSON, A., STATIN, P., PAULSSON, J., BERGH, A. & OSTMAN, A. 2010. Stromal PDGFRbeta expression in prostate tumors and non-malignant prostate tissue predicts prostate cancer survival. *PLoS One*, 5, e10747.
- 130 KITADAI, Y., KODAMA, M. & SHINAGAWA, K. 2011. Stroma-directed molecular targeted therapy in gastric cancer. *Cancers (Basel)*, 3, 4245-57.
- OSTMAN, A. & HELDIN, C. H. 2007. PDGF receptors as targets in tumor treatment. *Adv*  
135 *Cancer Res*, 97, 247-74.
- PAULSSON, J., SJOBLUM, T., MICKE, P., PONTEN, F., LANDBERG, G., HELDIN, C. H., BERGH, J., BRENNAN, D. J., JIRSTROM, K. & OSTMAN, A. 2009. Prognostic significance of stromal platelet-derived growth factor beta-receptor expression in  
140 human breast cancer. *Am J Pathol*, 175, 334-41.
- PIETRAS, K., RUBIN, K., SJOBLUM, T., BUCHDUNGER, E., SJOQUIST, M., HELDIN, C. H. & OSTMAN, A. 2002. Inhibition of PDGF receptor signaling in tumor stroma enhances antitumor effect of chemotherapy. *Cancer Res*, 62, 5476-84.
- 145 TAILOR, T. D., HANNA, G., YARMOLENKO, P. S., DREHER, M. R., BETOF, A. S., NIXON, A. B., SPASOJEVIC, I. & DEWHIRST, M. W. 2010. Effect of pazopanib on tumor microenvironment and liposome delivery. *Mol Cancer Ther*, 9, 1798-808.
- 150 YEO, S. G., KIM, J. S., CHO, M. J., KIM, K. H. & KIM, J. S. 2009. Interstitial fluid pressure as a prognostic factor in cervical cancer following radiation therapy. *Clin Cancer Res*, 15, 6201-7.

## 論文目録

### I 原著論文

- 160 Clinical significance of platelet-derived growth factor receptor- $\beta$  gene expression in stageII/III gastric cancer with S-1 adjuvant chemotherapy

Akio HIGUCHI, Takashi OSHIMA, Kazue YOSHIHARA, Kentaro SAKAMAKI, Toru AOYAMA, Nobuyasu SUGANUMA, Naoto YAMAMOTO, Tsutomu SATO, Haruhiko CHO, Manabu SHIOZAWA, Takaki YOSHIKAWA, Yasushi RINO, Chikara KUNISAKI, Toshio IMADA, and Munetaka MASUDA : *Oncology Letters*

165

### II 副論文

なし

170

### III 参考論文

なし