

学位論文内容の要約

Clinical significance of *IGF1R* Gene Expression in Patients with Stage II/III Gastric Cancer who Receive Curative Surgery and Adjuvant Chemotherapy with S-1

(StageII/III 胃癌根治切除後に S-1 補助化学療法を行った症例における *IGF1R* 遺伝子の臨床的有用性)

Koji Numata

沼田 幸司

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

(Doctorial Supercisor : Munetaka masuda, Professor)

(指導教員 : 益田 宗孝 教授)

Clinical significance of IGF1R Gene Expression in Patients with Stage II/III Gastric Cancer who Receive Curative Surgery and Adjuvant Chemotherapy with S-1

(StageII/III 胃癌根治切除後に S-1 補助化学療法を行った症例における *IGF1R* 遺伝子の臨床的有用性)

<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00432-015-2039-6>

1. 序論

StageII/III の胃癌に対し、標準的には外科的切除後に補助化学療法が行われており、その効果は明らかであるが、それでもまだ再発率は比較的高い。最近では特にバイオマーカーを用いた個別化治療が注目されており、個別化・至適化された治療によりさらに成績が向上する可能性が示唆され、期待されている。

今回われわれはフッ化ピリミジンに対する薬剤耐性や癌の進展に重要な役割を果たすと考えられている Insulin-like Growth Factor 1 Receptor (IGF1R) について注目し、バイオマーカーとして有用な可能性を考慮し、胃癌の臨床検体を用いて IGF1R 遺伝子の発現を計測し、臨床データとの関係を検討することで予後予測因子としての有用性について検討した。

2. 対象と方法

対象患者

2002 年から 2010 年の間に横浜市立大学附属病院外科治療学，神奈川県立がんセンター消化器外科，横浜市立大学附属市民総合医療センター消化器病センターの 3 施設で①組織的に胃癌と診断され，②胃癌に対し根治的手術を施行し，③StageII または StageIII と

診断され S-1 を術後補助化学療法として使用した症例で、④本研究に同意された術前化学療法などの前治療歴のない 134 症例とした。

評価方法と統計学的事項

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 RT 反応にて cDNA を作成し、*IGF1R* mRNA の相対的発現量を real-time PCR を用いて計測し、癌組織と正常粘膜における IGF1R mRNA の発現量の比較には Wilcoxon テストを用いた。臨床病理学的因子や *IGF1R* 遺伝子量と全生存期間との関係について Cox 比例ハザードモデルに基づく単変量・多変量解析を行い、さらに臨床病理学的因子と *IGF1R* 遺伝子発現レベルとの関係についてはカイ二乗検定を用いて評価を行った。*IGF1R* 遺伝子発現量のカットオフ値については、多重比較法である max カイ二乗検定を用いて算出した。生存分析には Kaplan-Meier 法を用い、log-rank 検定を用いて生存率の差異について評価した。また、参考症例として、同時期、同施設において S-1 による補助化学療法を行わなかった手術単独症例 94 例についても検討した。

3. 結果

IGF1R mRNA の発現量を正常粘膜組織と癌組織とで比較すると正常粘膜に比べて癌組織で高発現であった ($P = 0.078$)。

生存に関する解析を行うと、単変量解析で『TNM 病期 III』、カットオフ値（測定限界値：0.00）で規定した『*IGF1R* 高発現』が予後不良因子であり、多変量解析では『*IGF1R* 発現高発現』が独立した予後規定因子として残った ($HR 3.681$, $95\%CI : 1.423-9.523$, $P=0.007$)。 *IGF1R* の発現量からカットオフ値で発現あり群と発現なし群の 2 群に分類し、年齢、性別、腫瘍径、組織型、漿膜浸潤の有無、TNM 分類、リンパ節転移、リンパ管・静脈侵襲、について検討すると、*IGF1R* 高発現群では静脈侵襲を高頻度に認めた ($P = 0.047$)。

生存曲線での比較を行ったところ、*IGF1R* 高発現群で有意に予後不良な結果となった ($P = 0.0012$) (図 1)。また、術後補助化学療法として S-1 を使用しなかった症例では *IGF1R* の発現の有無に関わらず生存率に有意差を認めなかった ($P = 0.904$) (図 2)。

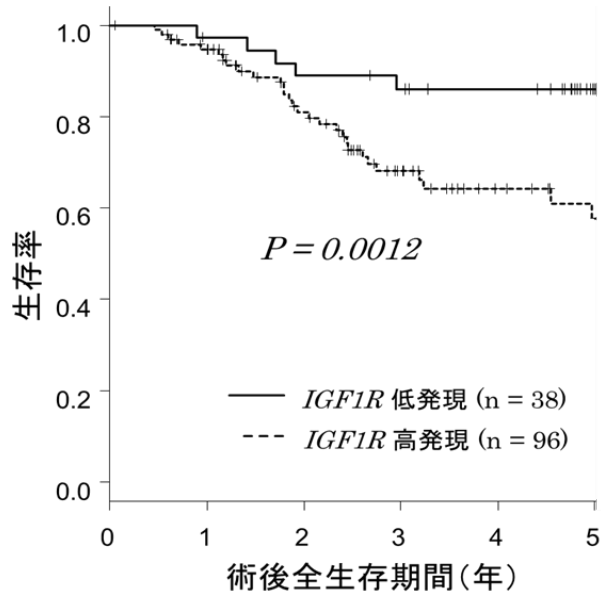


図 1. IGF1R mRNA の発現状況と生存曲線

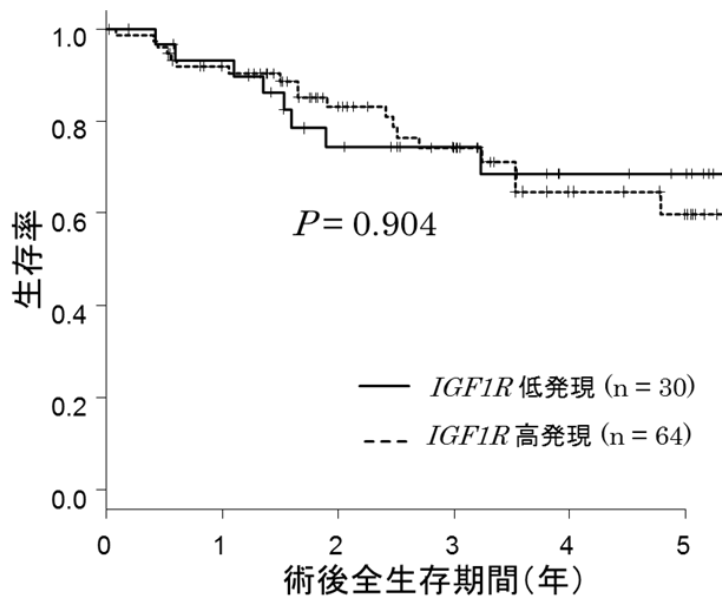


図 2. S-1 補助化学療法なしの症例

4. 考察

胃癌において *IGF1R* 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った。これは胃癌において IGF1R や *IGF1R*mRNA が過剰発現をしているという Min らの報告と一致した結果であった (Min, et al., 2005)。また, *IGF1R* 遺伝子発現状況と臨床病理学的因子との関連性について検討したところ, *IGF1R* 遺伝子発現が静脈侵襲と関連していることが示唆された。これについては, われわれのグループにおいて, 大腸癌で IGF1R の発現が静脈侵襲と関連していることを既に報告している (Oshima, et al., 2008)。また, *IGF1R* 高発現例は *IGF1R* 低発現例と比較して有意に予後不良であった。Ge らは *IGF1R* の過剰発現が胃癌において化学療法抵抗性と関連し, かつ予後不良であることを報告しており, われわれの結果と同様であった (Ge, et al., 2009)。

根治切除後に術後補助化学療法として S-1 を使用した StageII/III 胃癌における *IGF1R* 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。胃癌組織の *IGF1R* 高発現が予後不良に関与するメカニズムについて, 本研究では明らかにするまでには至っていないが, これまでの報告からは, IGF1R は癌の進展に関わっているのみならず, フッ化ピリミジンに対して薬剤排出およびアポトーシスの抑制を促すことで治療抵抗性を示すことが報告されている (Dallas, et al., 2009)。これらのメカニズムから, S-1 の術後補助化学療法を施行した症例のうち *IGF1R* 高発現例では, 術後に遺残した微小転移細胞が S-1 の補助化学療法に対し治療抵抗性を有することで予後不良となっている可能性が推察された。

引用文献

Adachi, Y., R. Li, H. Yamamoto, Y. Min, W. Piao, Y. Wang, A. Imsumran, H. Li, Y. Arimura, C. T. Lee, K. Imai, D. P. Carbone, and Y. Shinomura (2009), Insulin-like growth factor-I receptor blockade reduces the invasiveness of gastrointestinal cancers via blocking production of matrilysin. *Carcinogenesis*, 30, 1305-1313.

Dallas, N. A., L. Xia, F. Fan, M. J. Gray, P. Gaur, G. van Buren, 2nd, S. Samuel, M. P. Kim, S. J. Lim, and L. M. Ellis (2009), Chemoresistant colorectal cancer cells, the cancer stem cell phenotype, and increased sensitivity to insulin-like growth factor-I receptor inhibition. *Cancer Res*, 69, 1951-1957.

Ge, J., Z. Chen, S. Wu, J. Chen, X. Li, J. Li, and J. Yin (2009), Expression levels of insulin-like growth factor-1 and multidrug resistance-associated protein-1 indicate poor prognosis in patients with gastric cancer. *Digestion*, 80, 148-158.

Li, H., Y. Adachi, H. Yamamoto, Y. Min, H. Ohashi, M. Ii, Y. Arimura, T. Endo, C. T. Lee, D. P. Carbone, K. Imai, and Y. Shinomura (2011), Insulin-like growth factor-I receptor blockade reduces tumor angiogenesis and enhances the effects of bevacizumab for a human gastric cancer cell line, MKN45. *Cancer*, 117, 3135-3147.

Min, Y., Y. Adachi, H. Yamamoto, A. Imsumran, Y. Arimura, T. Endo, Y. Hinoda, C. T. Lee, S. Nadaf, D. P. Carbone, and K. Imai (2005), Insulin-like growth factor I receptor blockade enhances chemotherapy and radiation responses and inhibits tumour growth in human gastric cancer xenografts. *Gut*, 54, 591-600.

Oshima, T., Akaike, M., Yoshihara, K., Shiozawa, M., Yamamoto, N., Sato, T., Yamada, R., Fujii, S., Rino, Y., Kunisaki, C., Tanaka, K., Masuda, M., Imada, T. (2008), Clinicopathological significance of the gene expression of matrix metalloproteinase-7, insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor-2 and insulin-like growth factor-1 receptor in patients with colorectal cancer: insulin-like growth factor-1 receptor gene expression is a useful predictor of liver metastasis from colorectal cancer. *Oncol Rep*, 20, 359-364.

論文目録

I 主論文

Clinical significance of *IGF1R* Gene Expression in Patients with Stage II/III Gastric Cancer who Receive Curative Surgery and Adjuvant Chemotherapy with S-1.

Numata K., Oshima T., Sakamaki K., Yoshihara K., Aoyama T., Hayashi T., Yamada T., Sato T., Cho H., Shiozawa M., Yoshikawa T., Rino Y., Kunisaki C., Akaike M., Imada T., Masuda M. : *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* Vol. 142, No.2, Page 415-422, 2016

II 副論文

なし

III 参考論文

- 1 Combining the Glasgow Prognostic Score and Serum Carbohydrate Antigen 19-9 Level Improves the Ability to Predict Early Recurrence in Resected Pancreatic Cancer Patients Receiving Adjuvant Gemcitabine.
Numata K., Morinaga S., Katayama Y., Sawazaki S., Numata M., Godai T., Higuchi A., Shiozawa M., Rino Y., Masuda M., Akaike M. :
Anticancer Research 36(5): 2467-2474, 2016
- 2 Short-Term Results of a Prospective Observational Study of ULTRA PRO Plug (UPP) Repair for Primary Inguinal Hernia.
Numata K., Hasegawa S., Tsuchida K., Yoshida T., Osaragi T., Yoneyama K., Yamamoto Y., Rino Y., Masuda M. :
Yokohama Igaku 65(4): 489-494, 2014
- 3 大腸癌同時性肝転移に対する一期的肝切除の治療方針
沼田幸司, 塩澤学, 森永聡一郎, 利野靖, 益田宗孝, 赤池信 :
日本臨臨床外科学会雑誌 第75巻 第8号, 2096-2104, 2014

- 4 Gallbladder herniation into the lesser sac through the foramen of Winslow: report of a case.
Numata K., Kunishi Y., Kurakami Y., Tsuchida K., Yoshida T., Osaragi T., Yoneyama K., Kasahara A., Yamamoto Y., Yukawa N., Rino Y., Masuda M. :
Surg. Today 43(10):1194-1198, 2013

- 5 高齢者消化器手術後せん妄発症予測における estimation of physiologic ability and surgical stress と改訂長谷川式簡易知能評価スケールの有用性
沼田幸司，土田知史，吉田達也，大佛智彦，米山克也，笠原彰夫，山本裕司，湯川寛夫，利野靖，益田宗孝：
日本消化器外科学会雑誌 第46巻 第7号，477-486，2013

- 6 Stage IIIa 結腸・直腸 S 状部癌根治切除症例における再発危険因子の検討
沼田幸司，塩澤学，澤崎翔，沼田正勝，五代天偉，山本直人，利野靖，益田宗孝，赤池信：
日本大腸肛門病学会雑誌 第66巻 第3号，157-162，2013

- 7 Identification of the risk factors for recurrence of stage II colorectal cancer.
Sawazaki S., Shiozawa M., Katayama Y., Numata K., Numata M., Godai T., Higuchi A., Rino Y., Masuda M., Akaike M. :
Journal of Japanese College of Surgeons 38(6): 1147-1151, 2013