

学位論文内容の要旨

Clinical significance of *SPARC* gene expression in patients with gastric cancer.

(胃癌における Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine (SPARC) 遺伝子発現の予後予測因子としての有用性)

Tsutomu Sato

佐藤 勉

Department of Surgery, Yokohama City University School of
Medicine

横浜市立大学大学院医学研究科 外科治療学

(Doctoral Supervisor: Munetaka Masuda, Professor)

(指導教員：益田宗孝教授)

学位論文内容の要旨

Clinical significance of *SPARC* gene expression in patients with gastric cancer.

(胃癌における Secreted Protein Acidic and Rich in

Cysteine (SPARC) 遺伝子発現の予後予測因子としての有用性)

[J Surg Oncol](#). 2013 Nov;108(6):364-8. doi: 10.1002/jso.23425.

【背景と目的】

本邦における胃癌患者罹患数は全癌病変で最多であり、死亡数も肺癌に次いで多い。集学的治療により治療成績は徐々に向上しているが、Stage III の治療成績は未だ不良である。胃癌の予後に関わる因子は非常に多岐に渡っているが、これらの因子を用いた個別化治療により治療成績が向上する可能性があり、中でもバイオマーカーを用いた個別化治療が期待されている。

こうした中で、われわれは癌の増殖に重要な役割を果たすと考えられている Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine (SPARC) をバイオマーカーの候補として注目した。SPARC は Matricellular 蛋白質の一つで、細胞とその周辺の微小環境との関係を微調整する蛋白質であり (Arnold and Brekken, 2009)、血管形成の制御、癌転移の制御などを介して、癌の予後と関係することが様々な癌腫で報告されている (Nagaraju and Sharma, 2011)。

そこで今回われわれは、胃癌の臨床検体を用いて SPARC 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。

【対象と方法】

対象は、2002 年から 2010 年の間に胃癌に対して外科治療を施行した症例で、術前化学療法などの前治療歴がなく、本研究への参加に同意された 227 例とした。

方法は、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、SPARC mRNA の相対的発現量を real-time PCR を用いて計測し、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。

【結果】

胃癌組織と近接正常粘膜組織における SPARC mRNA の発現量を比較すると、胃癌組織で有意に高発現であった ($P=0.001$)。

SPARC 遺伝子の発現量の中央値で高発現群と低発現群の 2 群に分類し、臨床病理学的因子（年齢、性別、腫瘍径、組織型、深達度、腫瘍局在、リンパ管侵襲の有無、脈管侵襲の有無、リンパ節転移の有無、肝転移の有無）との関係を検討すると、漿膜浸潤との間に有意な関係が認められた。

SPARC 遺伝子と生存率との関係を検討すると、SPARC 遺伝子低発現群と比較して SPARC 遺伝子高発現群は有意に不良であった ($P=0.002$)。

生存に関する解析では、単変量解析で男性、漿膜浸潤有り、リンパ節転移有り、静脈浸潤有り、リンパ管浸潤有り、遠隔転移有り、SPARC 高発現群が有意に不良で、多変量解析では、遠隔転移とともに SPARC 高発現群 ($P=0.012$) は独立した予後不良因子であった。5 年生存率は SPARC 低発現群が 70.7%、SPARC 高発現群が 44.2% と有意に SPARC 高発現群で予後不良であった ($P=0.002$)。

【考察】

SPARC mRNA の発現量は正常粘膜に比べて胃癌組織で増加し、特に胃癌細胞周囲の間質細胞で SPARC mRNA の発現量が増加していると報告されており (Wang et al., 2012)、本研究でも、正常胃粘膜に比べて胃癌組織で SPARC mRNA の過剰発現を認めた。

SPARC mRNA の胃癌組織における発現と腫瘍径、分化度、腫瘍深達度、静脈侵襲の有無、リンパ節転移の有無、遠隔転移の有無など様々な臨床病理学的因子と関係があり、SPARC の高発現群が低発現群に比べて有意差をもって生存率が低下していることが報告されている (Nagaraju and Sharma, 2011)。本研究でも、SPARC 高発現群で漿膜浸潤が多く、多変量解析の結果 SPARC 高発現群は独立した胃癌の予後規定因子として選択された。

【結論】

胃癌における SPARC 遺伝子発現は、予後予測因子として有用である可能性が示唆された。

【引用文献】

- ARNOLD, S. A. & BREKKEN, R. A. 2009. SPARC: a matricellular regulator of tumorigenesis. *J Cell Commun Signal*, 3, 255-73.
- NAGARAJU, G. P. & SHARMA, D. 2011. Anti-cancer role of SPARC, an inhibitor of adipogenesis. *Cancer Treat Rev*, 37, 559-66.
- WANG, L., YANG, M., SHAN, L., QI, L., CHAI, C., ZHOU, Q., YAO, K., WU, H. & SUN, W. 2012. The Role of SPARC Protein Expression in the Progress of Gastric Cancer. *Pathol Oncol Res*, 18, 697-702.

論文目録

I 主論文

Clinical significance of SPARC gene expression in patients with gastric cancer.

Tsutomu Sato, Takashi Oshima, Naoto Yamamoto, Takanobu Yamada, Shinichi Hasegawa, Norio Yukawa, Chikara Kunisaki, Katsuaki Tanaka, Manabu Shiozawa, Takaki Yoshikawa, Makoto Akaike, Yasushi Rino, Toshio Imada, Munetaka Masuda: J Surg Oncol. ; Vol.108, Page 364-368, 2013 Nov

II 副論文

なし

III 参考論文

1. Overexpression of the fibroblast growth factor receptor-1 gene correlates with liver metastasis in colorectal cancer.

Tsutomu Sato, Takashi Oshima, Kazue Yoshihara, Naoto Yamamoto, Roppei Yamada, Yasuhiko Nagano, Shoichi Fujii, Chikara Kunisaki, Manabu Shiozawa, Makoto Akaike, Yasushi Rino, Katsuaki Tanaka, Munetaka Masuda, Toshio Imada: Oncol Rep. Vol.21, Page 211-216, 2009 Jan

2. Relation of INHBA Gene Expression to Outcomes in Gastric Cancer after Curative Surgery.

T. Oshima, K. Yoshihara, T. Aoyama, S. Hasegawa, T. Sato, N. Yamamoto, N. Akito, M. Shiozawa, T. Yoshikawa, K. Numata, Y. Rino, C. Kunisaki, K. Tanaka, M. Akaike, T. Imada, M. Masuda: Anticancer Res, 34(5): 2303-2309, 2014.

3. Impact of infectious complications on gastric cancer recurrence.

Hayashi T., Yoshikawa T., Aoyama T., Hasegawa S., Yamada T., Tsuchida K., Fujikawa H., Sato T., Ogata T., Cho H., Oshima T., Rino Y., Masuda M.: Gastric Cancer, 2014. [Epub ahead of print 2014]

4. Impact of overexpression of Sushi repeat-containing protein X-linked 2 gene on outcomes of gastric cancer.

Yamada T., Oshima T., Yoshihara K., Sato T., Nozaki A., Shiozawa M., Ota M., Yoshikawa T., Akaike M., Numata K., Rino Y., Kunisaki C., Tanaka K., Imada T., Masuda M.: J Surg Oncol. 109(8): 836-40, 2014.

5. A prospective randomized controlled trial of subcutaneous passive drainage for the prevention of superficial surgical site infections in open and laparoscopic colorectal surgery.

Numata M, Godai T, Shirai J, Watanabe K, Inagaki D, Hasegawa S, Sato T., Oshima T, Fujii S, Kunisaki C, Yukawa N, Rino Y, Taguri M, Morita S, Masuda M.: Int J Colorectal Dis. 29(3):353-8, 2014.

6. Priority of lymph node dissection for Siewert Type II/III adenocarcinoma of the esophagogastric junction.

Hasegawa S., Yoshikawa T., Rino Y, Oshima T, Aoyama T, Hayashi T, Sato T., Yukawa N, Kameda Y, Sasaki T, Ono H, Tsuchida K, Cho H, Kunisaki C., Masuda M., Tsuburaya A. : Ann Surg Oncol 20(13):4252-9, 2013

7. A Prospective Validation Study to Diagnose Serosal Invasion and Nodal Metastases of Gastric Cancer by Multidetector-row CT.

Shinichi Hasegawa, Takaki Yoshikawa, Junya Shirai, Hirohito Fujikawa, Haruhiko Cho, Tsunehiro Douichi, Tetsuo Yoshida, Tsutomu Sato., Takashi Oshima, Norio Yukawa, Yasushi Rino, Munetaka Masuda, Akira Tsuburaya : Ann Surg Oncol 20(6):2016-22, 2013

8. A randomized phase II trial of mentum-preserving gastrectomy for advanced gastric cancer.

Shinichi Hasegawa, Yuuji Yamamoto, Masataka Taguri, Satoshi Morita, Tsutomu Sato., Roppei Yamada, Takashi Oshima, Norio Yukawa, Takaki Yoshikawa, Yasushi Rino, Toshio Imada, Munetaka Masuda : JJCO 43(2):214-6 2013

9. Omentum-preserving gastrectomy for advanced gastric cancer: a propensity-matched retrospective cohort study.

Shinichi Hasegawa, Chikara Kunisaki, Hidetaka Ono, Takashi Oshima,

Shoichi Fujii, Masataka Taguri, Satoshi Morita, Tsutomu Sato, Roppei Yamada, Norio Yukawa, Yasushi Rino, Munetaka Masuda: Gastric Cancer 16(3):383-8, 2013

10. Impact of body mass index and visceral adiposity on outcomes in colorectal cancer.

Yamamoto N, Fujii S, Sato T, Oshima T, Rino Y, Kunisaki C, Masuda M, Imada T: Asia Pac J Clin Oncol 2012

11. Usefulness of multidisciplinary therapy combining neoadjuvant chemotherapy with S-1 plus cisplatin and postoperative sequential chemotherapy in patients with scirrhous gastric cancer.

Oshima T, Kunisaki C, Sato T, Yamada R, Fujii S, Rino Y, Masuda M, Imada T : Hepato-gastroenterology. 59,1638-42,2011

12. Clinical significance of STC1 gene expression in patients with colorectal cancer.

Tamura S, Oshima T, Yoshihara K, Kanazawa A, Yamada T, Inagaki D, Sato T, Yamamoto N, Shiozawa M, Morinaga S, Akaike M, Kunisaki C, Tanaka K, Masuda M, Imada T: Anticancer Res. 31(1):325-9, 2011