

Title	Clinical significance of class III $\beta$ -tubulin expression and its predictive value for resistance to docetaxel-based chemotherapy in gastric cancer
Author(s)	浦野, 尚美
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/47359">http://hdl.handle.net/11094/47359</a>
DOI	
rights	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名	浦野尚美
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第20582号
学位授与年月日	平成18年4月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Clinical significance of class III $\beta$ -tubulin expression and its predictive value for resistance to docetaxel-based chemotherapy in gastric cancer (胃癌における class III $\beta$ -tubulin 発現の臨床的意義と Docetaxel ベースの化学療法における耐性予測についての検討)
論文審査委員	(主査) 教授 門田 守人  (副査) 教授 金倉 譲 教授 青笹 克之

### 論文内容の要旨

#### [ 目的 ]

近年、切除不能進行胃癌あるいは再発胃癌に対して、有効な化学療法が開発されており、進行胃癌の治療成績の向上が期待されている。その中で、docetaxel は胃癌に対して有効性が期待される抗がん剤の一つであることは、種々の臨床試験において証明されている。しかしながら依然として胃癌患者の半数以上がその治療に抵抗性を示しているのが現状である。よって、化学療法に対する感受性予測の方法を確立することが、治療成績の向上と不必要な治療の回避に役立つことはいままでのない。

Docetaxelは微小管の subunit である  $\beta$ -tubulin に結合し、微小管の脱重合を阻害することで細胞分裂を抑制する。 $\beta$ -tubulin は、哺乳類においては、組織あるいは臓器特異的に少なくとも8つの isotype が同定されている。その中で class I はあらゆる臓器において発現しており、肺癌において、class I  $\beta$ -tubulin gene mutation があり、その mutation が taxan 系の化学療法の耐性と関係があると報告されている。また、class III は、神経系の組織に特異的であるが、神経系以外の腫瘍性組織においても発現が報告されている。

本研究では、まず、胃癌における class I  $\beta$ -tubulin gene mutation について調べた。次に、胃癌における class III  $\beta$ -tubulin の発現を調べ、その臨床的意義と、docetaxel を用いた化学療法に対する感受性との関係について検討した。

#### [ 方法ならびに成績 ]

##### I. 胃癌における class I $\beta$ -tubulin gene mutation について。

胃癌患者 50 例の手術標本より採取した胃癌および正常粘膜から DNA を抽出し、class I  $\beta$ -tubulin gene の4つの exon について、SSCP-PCR 法、塩基配列分析を行った。

50 例の胃癌患者のうち9例 (18%) に2種類の silent variation と3種類の intronic variation が計27例に認められたが、 $\beta$ -tubulin の蛋白構造に変化をもたらす遺伝子変化は認めなかった。

##### II. 胃癌における class III $\beta$ -tubulin 発現の臨床的意義と docetaxel ベースの化学療法に対する耐性予測についての検討

## 1. ClassIII $\beta$ -tubulin 発現の臨床的意義

胃癌患者 115 例の手術切除より採取した標本のパラフィンブロックを用い、免疫組織化学染色法にて、胃癌における classIII  $\beta$ -tubulin 発現の臨床的意義について検討した。

- (1) 115 例中 42 例 (36.4%) が、classIII  $\beta$ -tubulin 発現陽性であった。
- (2) ClassIII  $\beta$ -tubulin の発現と、臨床病理学的因子 (組織、深達、リンパ節転移、stage、年齢、性別) の間には、相関を認めなかった。
- (3) ClassIII  $\beta$ -tubulin の発現と患者の予後に、有意な相関を認めなかった。

## 2. Docetaxel ベースの化学療法に対する感受性予測における ClassIII $\beta$ -tubulin の意義について

術前に docetaxel ベースの化学療法を受けた進行胃癌患者 20 例について、治療前の内視鏡下生検標本を用い、免疫組織化学染色法にて classIII  $\beta$ -tubulin の発現を調べた。ClassIII  $\beta$ -tubulin の発現とその化学療法の感受性との関係を検討した。

- (1) ClassIII  $\beta$ -tubulin 発現陽性例は 20 例中 6 例に認められ、1 例が PR で奏効率は 16.3%であった。それに比べて陰性例 14 例では、9 例が PR で奏効率 64.3%であった。
- (2) ClassIII  $\beta$ -tubulin 高発現は、docetaxel ベースの化学療法の耐性と有意に関係していた ( $p=0.0418$ )。

### [ 総括 ]

胃癌において有効性が期待されている抗癌剤である Docetaxel の感受性を予測することを目的に、その target 分子である  $\beta$ -tubulin に着目した。

肺癌では class I  $\beta$ -tubulin gene mutation が認められ、taxan 系の化学療法の耐性と関係があると報告されているが、胃癌においては mutation を認めなかった。しかし、神経系組織に特異的であるが、神経系以外の腫瘍性組織にも発現が認められる classIII  $\beta$ -tubulin の発現が、胃癌の 36%に認められ、classIII  $\beta$ -tubulin の高発現群は、docetaxel ベースの化学療法の耐性と有意に相関していた。

以上より、胃癌においては、docetaxel ベースの化学療法に対する感受性を予測する方法として、免疫組織化学染色法による classIII  $\beta$ -tubulin の発現の検索が、簡便かつ有用であることが示された。

## 論文審査の結果の要旨

近年、手術不能な進行・再発胃癌に対して有効な抗癌剤が開発されている。その中の一つである docetaxel は、胃癌に対する有効性が種々の臨床試験において証明されている。しかしながら依然として胃癌患者の半数以上がその治療に抵抗性を示しているのが現状である。よって、その化学療法に対する感受性予測の方法を確立することが、治療成績の向上と不必要な治療の回避のために重要である。

Docetaxel は微小管の subunit である  $\beta$ -tubulin に結合し、微小管の脱重合を阻害することで細胞分裂を抑制する。ヒトにおいて確認されている  $\beta$ -tubulin の 8 つの isotype の中で class I はあらゆる臓器において発現しており、肺癌において、class I  $\beta$ -tubulin の遺伝子異常が taxan 系の化学療法の耐性と関係があると報告されている。また、class III は、正常では神経系に発現するが、腫瘍性組織においても発現が報告されている。

本研究では、まず、胃癌における class I  $\beta$ -tubulin の遺伝子異常について、胃癌患者 50 例の手術切除標本を用い、SSCP-PCR 法、塩基配列分析を行った。50 例の胃癌患者のうち 9 例 (18%) に 2 種類の silent variation と 3 種類の intronic variation が認められたが、 $\beta$ -tubulin の蛋白構造に変化をもたらす遺伝子変化は認めなかった。

次に、胃癌患者 115 例の手術切除標本を用い、免疫組織化学染色法にて、胃癌における classIII  $\beta$ -tubulin 発現の臨床的意義について検討した。115 例中 42 例 (36.4%) において ClassIII  $\beta$ -tubulin の発現を認めたが、臨床病理学的因子および患者の予後には、有意な相関を認めなかった。さらに、術前に docetaxel を軸とした化学療法を受けた胃癌患者 20 例について、治療前の内視鏡下生検標本を用い、免疫組織化学染色法にて classIII  $\beta$ -tubulin の発現を調

べた。陽性例 6 例の奏効率は 16.3%であるのに対し、陰性例 14 例の奏効率は 64.3%であり、classIII  $\beta$ -tubulin 高発現は、docetaxel 化学療法の耐性と有意に相関していた ( $P=0.0418$ )。

以上の研究から、胃癌における docetaxel を用いた化学療法に対する感受性を予測する方法として、免疫組織化学染色法による classIII  $\beta$ -tubulin の発現の検索が、簡便かつ有用であることが示された。このことは、重要な臨床的課題となっている進行・再発胃癌の化学療法の治療成績の向上に大きく貢献することが期待されるものであり、学位の授与に値するものと考えられる。