

Title	Overexpression of Forkhead Box M1 Transcription Factor (FOXM1) is a Potential Prognostic Marker and Enhances Chemoresistance for Docetaxel in Gastric Cancer
Author(s)	岡田, かおる
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/50494
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

〔論文題名: Thesis Title〕

Overexpression of Forkhead Box M1 Transcription Factor (FOXM1) is a Potential Prognostic Marker and Enhances Chemoresistance for Docetaxel in Gastric Cancer

(胃癌におけるFOXM1の高発現は予後とドセタキセル耐性に関与する)

学位申請者: 岡田 かおる

Name

〔目的(Purpose)〕

Forkhead Box M1 (FoxM1) は細胞増殖に関与する転写因子の一つである。これまで各種悪性腫瘍での高発現および、その発現が予後と関連することが報告されてきた。また最近になり乳癌細胞株においてFoxM1の発現はタキソール、ハーセプチンの治療抵抗性に関連するという報告もなされている。タキサン系抗癌剤は微小管を安定化・過剰形成させることにより細胞増殖を抑制するが、FoxM1は微小管崩壊因子であるスタスミンを促進することによりタキサン系抗癌剤に抵抗を示すと考えられている。今回、我々は胃癌におけるFoxM1の発現とその臨床病理学的意義および、FoxM1の発現と胃癌治療のkey drugであるドセタキセル、CDDP、5-FUに対する治療抵抗性との関係について検討した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

方法1 2001年～2008年に当院で切除した術前治療歴のない胃癌手術切除標本77例を用いて免疫染色を施行した。免疫染色は、抗原賦活は121℃で20分、1次抗体はSanta Cruz社のポリクローナルFoxM1を使用し4℃の湿潤環境で1晩反応させ、検出はABC法で施行した。

方法2 胃癌細胞株(GC3, MKn7, MKn45, AGS)を用いてFoxM1の発現を定量的RT-PCRを用いて測定し、高発現であった細胞株にはsi-FoxM1、低発現であった細胞株にはFoxM1遺伝子をそれぞれリポフェクタミン法で導入しそれぞれの親株とCDDP、5-FU、ドセタキセルに対する感受性の変化をMTTassay法にて測定した。

方法3 2001年～2009年に当院で化学療法を施行された症例の治療前生検サンプルを用いて免疫染色を施行し、FoxM1の発現と化学療法の臨床効果の関係について検討した。化学療法のレジメはS-1/CDDP療法45症例、DFP(ドセタキセル、5-FU、CDDP)療法36例を対象とした。免疫染色については方法1と同様に施行した。

結果1 胃癌切除標本の免疫染色では正常部ではFoxM1の発現は認めず、腫瘍部の細胞質に発現を認めた。免疫染色の判定は腫瘍部分で10%以上濃染されているものを陽性とした。結果、77例中53例(68.8%)が陽性であった。陽性群と陰性群において全生存期間および無再発生存期間についてKaplan-Meier法で検討したところ陽性群の方が有意差をもって全生存期間および無再発生存期間とも不良であった(Log rank test $p=0.0229$, $p=0.0162$)。臨床病理組織学的因子とFoxM1の発現について検討したが、いずれも有意な関連は認めなかった。全生存期間および無再発生存期間について、多変量解析を行ったところFoxM1の発現は、深達度、リンパ節転移とともに独立した予後因子であった。

結果2 4種類の胃癌細胞癌のFoxM1の発現を定量的RT-PCRにて測定した結果、MKn7で高発現、MKn45で低発現であった。MKn7はMKn45の約9倍のFoxM1の発現を認めた。高発現株であるMKn7と低発現株であるMKn45をドセタキセル、CDDP、5-FUに対する薬剤耐性を比較したところ、ドセタキセル、5-FUにおいてMKn7の方が耐性を認めた。次にMKn7にsi-FoxM1の導入したところ、親株に比べドセタキセルへの感受性の改善上昇を認め、MKn45にFoxM1遺伝子を導入したところドセタキセルにおいて親株に比べ感受性が低下した。si-FoxM1、FoxM1遺伝子の導入によるCDDP、5-FUに対する薬剤耐性の変化はなかった。

結果3 免疫染色による生検サンプルでのS-1/CDDP療法45症例のFoxM1の発現頻度は陽性29例、陰性16例であった。化学療法の奏効率は陽性群55% (PD4, SD9, PR15, CR1)、陰性群37.5% (PD0, SD7, PR6, CR0)であり、FoxM1の発現と化学療法の奏効率に有意差は認めなかった($p=0.353$)。同様にDFP療法36例のFoxM1の発現頻度は陽性26例、陰性10例であった。化学療法の奏効率は陽性群35% (PD2, SD15, PR9, CR0)、陰性群80% (PD3, SD2, PR8, CR0)であり、FoxM1発現群ほうが有意差をもって治療抵抗性をしめした($p=0.025$)。臨床検体においてドセタキセルを含むレジメ(DFP療法)においてFoxM1の発現と化学療法の奏効率に関係を認めた。

〔総括(Conclusion)〕

胃癌におけるFoxM1の発現は予後不良因子であり、また、ドセタキセルに対する薬剤耐性との関連があると考えられ、FoxM1は、胃癌治療における新たなバイオマーカーになりうる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 岡田かおる	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 土岐祐一郎
	副 査 大阪大学教授 野口眞三郎
	副 査 大阪大学教授 猪俣秀典

論文審査の結果の要旨

胃癌におけるFoxM1の発現とその臨床病理学的意義および薬剤耐性との関係について検討した。

胃癌切除標本での免疫染色によるFoxM1の発現率は68.8%であり病理学的因子とFoxM1の発現に相関は認めなかったが、FoxM1発現群の方が有意に予後不良であった($p=0.0229$)。

またFoxM1高発現である胃癌細胞株MKn7にsiFoxM1を導入し、低発現株であるMKn45にFoxM1遺伝子を導入しそれぞれの親株との薬剤感受性の変化を検討した結果、siFoxM1導入よりDTXへの感受性が増加し、またFoxM1遺伝子を導入によりDTXへの抵抗性が増強した。さらにDTXを含む化学療法を施行された36例の治療前生検サンプルを用いて免疫染色を施行し、FoxM1の発現と化学療法の臨床効果との関係について検討した。結果、化学療法の奏効率はFoxM1陽性群35%、陰性群80%であり、FoxM1陽性群ほうが有意差をもって治療抵抗性を示した($p=0.025$)。

以上より胃癌におけるFoxM1の発現は予後不良因子であり、また、DTXに対する薬剤耐性との関連があると考えられた。今後、FoxM1は胃癌治療の新たなバイオマーカーになることが示唆され、学位に値すると考える。