The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Significance of RRM1 and ERCC1 expression in resectable pancreatic adenocarcinoma.
Author(s)	秋田, 裕史
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54072
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【98】

氏　　名	秋　田　裕　史（あき た ひろ ふみ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２３６６７　号
学位授与年月日	平成22年３月23日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学　位　論　文　名	Significance of RRM1 and ERCC1 expression in resectable pancreatic adenocarcinoma. （膵癌根治切除症例におけるRRM1及びERCC1発現の意義）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　土岐祐一郎 （副査） 教　授　青笹　克之　　教　授　野口眞三郎

論　文　内　容　の　要　旨

〔目　的〕

膵癌は、根治療法としての外科切除の限界と抗癌剤に対する低感受性のために、消化器癌の中でも最も予後の悪い癌の１つである。近年、gemcitabine (GEM)は、膵癌に対する有効性が証明され、第一選択薬として使用されているが、その奏効率は 25%程度と満足すべきものではない。さらに切除不能膵癌や再発膵癌の平均予後は約半年と短いため、GEM 無効症例を GEM 投与前に選別し、症例に応じた至適な薬剤を選択する方法を確立することは臨床的意義が大きい。GEM の耐性に関与すると報告されている RRM1 (Ribonucleotide reductase M1) は DNA 合成蛋白の１つであり、癌部での発現の上昇に伴い CDP から dCDP への合成を促進することにより GEM の DNA 合成阻害作用と拮抗し、耐性と正の相関を示すとされている。さらに近年では、DNA 修復遺伝子の１つである ERCC1 (Excision repair cross-complementation group1) とともに腫瘍の悪性度に関与するとの報告もあり、癌治療の key molecule として注目されている。そこで我々は、根治切除可能であった膵癌症例における切除標本を用いて、癌部における RRM1 および ERCC1 発現と腫瘍の悪性度との関係、さらには GEM の抗腫瘍効果との関係について検討した。

〔方　法〕

1992 年から 2008 年までに教室で手術を施行した 166 名の膵癌患者のうち、術前治療なく根治切除(R0 切除)が施行された 68 症例を対象とした。68 症例中 50 例で術後再発を認め、このうち 23 例では再発後に GEM による治療を受けていた。まず、ホルマリン固定された各症例の切除標本の癌部を三カ所ずつ約 1mm 径の円筒状にくり抜き，新たな block 内に埋め込むことで、68 症例の癌部を一ブロックにまとめた Tissue microarray (TMA) block を作製した。次に、TMA block を用いて蛍光免疫染色を行い、RRM1 及び ERCC1 蛋白の発現程度を評価した。コントロールとして RRM1 遺伝子を導入することにより RRM1 蛋白を強制発現させた細胞をパラフィン固定し、同じ TMA block 内に封入した。蛋白発現強度の評価は、Automated quantitative analysis 法(AQUA 法)を用いた。AQUA 法とは、まず DAPI にて細胞核を、Cytokeratin にて細胞質を、さらに Vimentin にて間質を免疫染色することにより組織内を mapping し、多重蛍光免疫染色法を用いて、それぞれの部位特異的に標的蛋白の発現強度を測定し、これを自動的に定量化することが出来る方法である。AQUA 法を用いて、対象症例を RRM1 及び ERCC1 の発現強度により 2 群に分け、術後の予後との関係を検討した。また、GEM の治療効果と RRM1 との関係を検討するため、再発症例 50 例について、RRM1 発現の程度と GEM 投与の有無，再発後生存期間について比較検討した。

〔結　果〕

RRM1 の発現および ERCC1 の発現は年齢、性別、分化型、腫瘍サイズ、リンパ節転移の有無など臨床病理学

的因子との関連はなかった。またRRM1とERCC1の発現程度についても相関関係は認められなかった。一方予後との関係では、RRM1 高発現群は低発現群に比べ、全生存期間(OS)で有意に良好であった(p=0.020)。また、多変量解析においてもRRM1の高発現はOSにおける独立因子であった。一方で、ERCC1は高発現群が低発現群に比べ、OSで良好な傾向にあった(p=0.055)。さらにRRM1とERCC1の発現程度を組み合わせて検討すると、両者とも高発現であった群のみが、他の群に対しOSにおいて有意に良好であった(p=0.0066)。また、再発症例50例におけるGEMの治療効果においては、GEM治療群が非治療群に比べ有意に再発後生存期間が長かった(p=0.0072)。一方で、これらをRRM1 高発現群と低発現群に分けて考えると、RRM1 高発現群ではGEM投与により再発後生存期間の延長が認められなかったのに対し、RRM1低発現群では高発現群に比べ全体に予後は不良であるものの、GEMによる有意な再発後生存期間の延長が認められた(p=0.001)。

〔総　括〕

膵癌におけるRRM1およびERCC1の発現は、術後の予後に影響しており、膵癌の生物学的悪性度に関与している可能性が示唆された。また、RRM1発現はGEMの感受性に関与している可能性が示唆された。現在の膵癌化学療法においては、症例にかかわらずGEMが第一選択とされているが、RRM1を指標としてGEMの有効性を予測し、適切な抗癌剤を選択する方法を構築できる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、膵癌においてRRM1およびERCC1蛋白発現が、切除後の予後に大きく寄与することを示し、さらに現在膵癌の化学療法において中心的役割を担うgemcitabineの治療効果にRRM1発現が関係することを示した。RRM1のgemcitabine耐性と生物学的悪性度を、同一の臨床サンプルにおいて示した報告は無く、その功績は非常に大きい。また、従来定量化の困難であった免疫染色法による蛋白発現解析を、AQUA法という新しい機械を用いて定量化したことは、今後の臨床応用に向け、非常に意義深いものと思われる。難治性癌で予後不良である膵癌において、gemcitabineの治療効果を早期に診断し、個別化治療を行うことは、膵癌の治療成績向上に極めて重要であり、RRM1がそのtarget moleculeとして有用である可能性を示した本研究は、学位の授与に値すると考えられる。