

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年5月28日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10463

研究課題名(和文) GISTに対する分子標的薬耐性バイオマーカーの同定とその臨床応用

研究課題名(英文) The identification of molecular markers associated with resistance for molecular targeted agents in GIST

研究代表者

岩槻 政晃 (IWATSUKI, Masaaki)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・助教

研究者番号：50452777

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：GISTは腫瘍径、核分裂像、原発臓器などの臨床的因子によるリスク分類が、再発予後マーカーとして用いられている。しかしながら、分子生物学的マーカーは存在せず、細胞周期調節因子であるFBXW7に着目した。多施設で約200症例のGIST臨床検体を集積し、免疫組織学的にその発現を評価し、予後解析を行った。FBXW7の低発現症例は、腫瘍径が大きく、高リスク群が有意に多かった。特に中、高リスク症例では再発を予測する独立した危険因子であった。これまでのリスク分類に加えてFBXW7発現が再発予測因子として重要であり、今後、術後補助療法の患者選択に有用なバイオマーカーであることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

GISTにおいて再発高リスク群には、イマチニブの術後補助療法が推奨されている。薬物による有害事象などを踏まえると、真に補助療法が必要とされる症例の選択を行うことができる分子生物学的マーカーは重要である。FBXW7は中・高リスク群においても、その低発現はさらに予後不良であり、細胞株を用いた実験でも低発現がGIST細胞株の悪性を増加させたことから、今後、臨床的に補助療法の患者選択に有用なマーカーとして期待できる。

研究成果の概要(英文)：Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common mesenchymal tumor of the gastrointestinal tract. Surgical resection with negative margin is mainstay of treatment that can offer a permanent cure for primary GIST. However, approximately 50% patients received complete resection subsequently experience recurrence after surgery. The success of imatinib, tyrosine kinase inhibitor in recurrent or metastatic disease setting makes it possible for high-risk patients to adapt to adjuvant therapy after curative surgery. Although these clinical valuables such as mitotic count, primary location and size are developed to predict the recurrence risk, few reliable prognostic molecular biomarkers in GIST have been established. We demonstrated that FBXW7 expression in GIST is an independent predictive marker for RFS by multivariate analysis. FBXW7 may be one of reliable marker for patient selection for adjuvant therapy beside conventional risk stratification in clinical setting.

研究分野：消化管外科学 腫瘍外科学 分子腫瘍学

キーワード：GIST リスク分類 FBXW7 術後補助療法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

稀少腫瘍である消化管間質腫瘍 (GIST) はイマチニブなどの分子標的治療薬の登場により、その治療成績は向上した。しかし、イマチニブの一次、二次耐性が臨床的に問題であり、その耐性機序や効果予測因子は明らかではない。

2. 研究の目的

本研究では GIST 耐性細胞株を作成し、in vitro で microarray 技術を用いて網羅的に解析し、同定する。

3. 研究の方法

GIST イマチニブ耐性に関与する新規の遺伝子を同定するために、GIST 細胞株を用いてイマチニブ耐性株を作成する。耐性株と親株とさらに臨床サンプルにおいてイマチニブ治療前の腫瘍組織と耐性獲得後の腫瘍組織で、それぞれ microarray 解析を行い、イマチニブ耐性遺伝子を同定する。得られた候補遺伝子の臨床病学的意義を、臨床検体を用いて検討する。

4. 研究成果

GIST におけるイマチニブ耐性株の作成については、約 6 か月間のイマチニブの GIST 細胞株への持続曝露により、耐性の獲得を確認し、microarray へ提出したのちにイマチニブ耐性にかかわる遺伝子の網羅的な解析を行った (図 1)。同定された pathway の解析を行った結果、二次耐性獲得に関わる pathway として PI3k-Akt-mTOR pathway に着目し、現在、細胞株、臨床検体にて、検証を行っている (図 2)。

FBXW7 の GIST 臨床検体での発現を、免疫組織学的手法を用いて、評価した。約 200 症例の臨床検体を集積し、最終的な予後解析まで行った。FBXW7 の低発現の症例は、腫瘍径が大きく、高リスク群が有意に高かった。また、治療前の PET SUV 値も有意な相関関係を認めた。特に中、高リスク症例では再発を予測する独立した危険因子であることを証明した (表 1)。これまでのリスク分類に加えて FBXW7 発現が再発予測因子として重要であることを示したことから、今後、臨床でも術後補助療法の患者選択に有用なバイオマーカーであることを示した (図 3)。

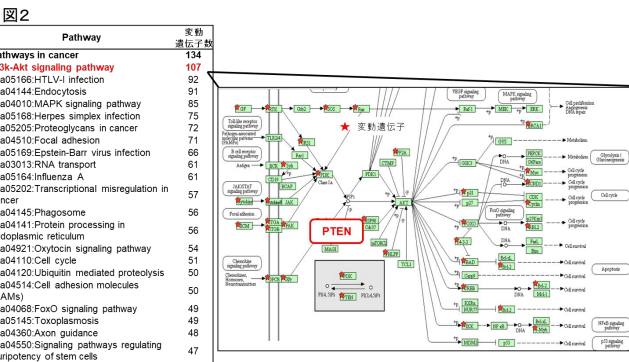
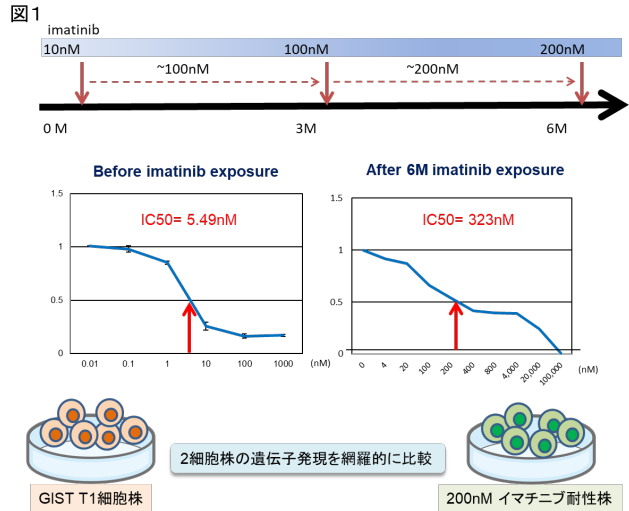
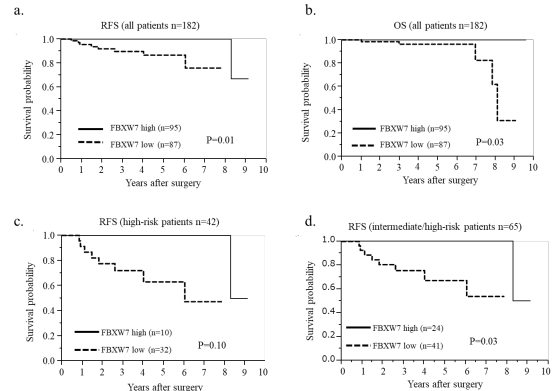


表 1

	単変量解析			多変量解析		
	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P-value
年齢 (< 65)	1.89	0.46-9.23	0.38	-	-	-
性別 (Male)	1.13	0.27-4.80	0.86	-	-	-
原発部位 (胃以外)	5.48	1.33-27.1	0.02	3.05	0.74-15.1	0.12
腫瘍径 (> 5 cm)	1.37	0.32-9.39	0.69	-	-	-
核分裂数 (> 10/50 HPF)	1.71	0.24-8.79	0.55	-	-	-
FBXW7発現 (低発現)	7.15	2.08-47.9	0.003	5.41	1.07-5.73	0.04

図 3



## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

1.The role of FBXW7, a cell-cycle regulator, as a predictive marker of recurrence of gastrointestinal stromal tumors.

Koga Y, Iwatsuki M, Yamashita K, Kiyozumi Y, Kurashige J, Masuda T, Eto K, Iwagami S, Harada K, Ishimoto T, Baba Y, Yoshida N, Miyanari N, Takamori H, Ajani JA, Baba H.

Gastric Cancer. 2019 Mar 11. 査読あり オープンアクセスなし 謝辞あり

doi: 10.1007/s10120-019-00950-y

2.Neoadjuvant and adjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumors.

Iwatsuki M, Harada K, Iwagami S, Eto K, Ishimoto T, Baba Y, Yoshida N, Ajani JA, Baba H.

Ann Gastroenterol Surg. 2018 27;3(1):43-49. 査読あり オープンアクセスあり 謝辞あり

doi: 10.1002/ags3.12211

〔学会発表〕(計 8 件)

1.2019 AACR Annual Meeting MCB08; Metabolism and Cancer #4362 March 30, 2019

“ Glucose Transporter 1 regulates cell glycolysis and proliferation in Gastrointestinal stromal tumor and its clinicopathological significance ”

Masaaki Iwatsuki, Hiroshi Sawayama, Daisuke Kuroda, Yuki Koga, Kazuto Harada, Kohei Yamashita, Shiro Iwagami, Kojiro Eto, Takatsugu Ishimoto, Yoshifumi Baba, Naoya Yoshida, Jaffer A. Ajani and Hideo Baba

2. 「腫瘍学的特徴からみた胃 GIST に対する腹腔鏡下胃局所切除術の検討」

岩槻政晃、山下晃平、古閑悠輝、馬場祥史、吉田直矢、馬場秀夫

第 31 回日本内視鏡外科学会総会 2018/12/06

3. 「転移・再発 GIST に対する外科手術の有用性の検討」

古閑悠輝、岩槻政晃、澤山 浩、問端 輔、内原智幸、馬場祥史、坂本快郎、吉田直矢、馬場秀夫

第 72 回日本消化器外科学会総会 2017/7/20

4. 「GIST において FBXW7 は C-MYC を介し腫瘍進展に關与する」

古閑悠輝、岩槻政晃、山下晃平、清住雄希、江藤弘二郎、日吉幸晴、馬場祥史、岩上志朗、宮本裕士、吉田直矢、馬場秀夫

第 77 回日本癌学会学術総会 2018/09/27

5. 「食道胃接合部の GIST に対する手術術式の検討」

古閑悠輝、岩槻政晃、問端輔、山下晃平、清住雄希、澤山浩、日吉幸晴、馬場祥史、宮本裕士、吉田直矢、馬場秀夫

第 90 回日本胃癌学会総会 2018/3/8

6. 「GIST に対する集学的治療の試み」

馬場秀夫、岩槻政晃

第 14 回日本消化管学会総会学術集会 2018/2/9

7. 「GIST における FBXW7、GLUT1 発現と臨床病理学的因子の検討」

古閑悠輝、岩槻政晃、澤山 浩、問端 輔、内原智幸、日吉幸晴、馬場祥史、宮本裕士、吉田直矢、馬場秀夫

第 76 回日本癌学会学術総会 2017/9/28

8. 「GIST の再発転移形式の検討」

内原智幸、澤山浩、岩槻政晃、問端 輔、黒田大介、江藤二男、馬場祥史、坂本快郎、吉田直矢、馬場秀夫

第 78 回日本臨床外科学会総会 2016/11/26

## 6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：吉田 直矢

ローマ字氏名：YOSHIDA Naoya

所属研究機関名：熊本大学  
部局名：医学部附属病院  
職名：特任准教授  
研究者番号（8桁）：60467983

研究分担者氏名：馬場 祥史  
ローマ字氏名：BABA Yoshifumi  
所属研究機関名：熊本大学  
部局名：医学部附属病院  
職名：特任講師  
研究者番号（8桁）：20599708

(2)研究協力者

研究協力者氏名：Jaffer A. Ajani  
ローマ字氏名：Jaffer A. Ajani

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。