

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461979

研究課題名(和文)バイオマーカーによる胃癌化学療法の効果予測 SPARCの発現および多型による検討

研究課題名(英文) Biomarker-based prediction of effectiveness of chemotherapy in gastric cancer via SPARC expression profile

研究代表者

吉野 茂文 (YOSHINO, Shigefumi)

山口大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：60294633

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではnab-paclitaxelの有効性を予測するバイオマーカーとしてSPARCに着目し、腫瘍組織内のSPARCの発現とnab-paclitaxelの臨床効果の関係につき検討した。胃癌組織におけるSPARCの発現は間質細胞内にのみ認められた。進行・再発胃癌において実施したnab-paclitaxelの第II相臨床試験において有効例ではSPARCが高発現であり、SPARCがnab-paclitaxelの有効性のバイオマーカーになる可能性が示唆された。

また、胃癌手術症例における検討ではSPARC発現陽性例で予後良好であり、その要因として抗癌剤感受性が関与している可能性が示唆された

研究成果の概要(英文)：Relationship between the expression of secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) and the efficacy of nab-paclitaxel in patients with gastric cancer was evaluated as a biomarker assessment. SPARC expression was observed in almost all localized in the stromal cells surrounding the cancer cells. In patients who were registered in phase II clinical trial, high SPARC expression was observed in effective cases, so it was suggested that SPARC expression could become a useful predicting biomarker of nab-paclitaxel efficacy.

In patients with gastric cancer who underwent curative resection, high stromal SPARC expression was found to be independent better prognostic factors. These relationships remained significant in patients with adjuvant chemotherapy, but not in patients without adjuvant chemotherapy. SPARC expression could predict the chemosensitivity in patients with gastric cancer who underwent curative resection.

研究分野：消化器・腫瘍外科学

キーワード：胃癌 化学療法 nab-paclitaxel SPARC バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

進行・再発胃癌に対する2次化学療法は、現在 paclitaxel を中心としたレジメンが施行されている。しかし paclitaxel は水に難溶のため溶解性を高めるためにクレモホルルや無水エタノールを含有しており、クレモホルルによる過敏反応や神経障害の発症やアルコール不耐に対する投与制限が問題であった。一方 paclitaxel にアルブミンを結合したナノ粒子製剤 nab-paclitaxel は、水への溶解性を高めているため、これらの副次反応を回避することができ、今後 paclitaxel に代わる化学療法剤として期待される。

しかも nab-paclitaxel の体内動態は詳細に解明されており血管内の nab-paclitaxel は、血管壁内のカベオラと呼ばれる窪みに取り込まれて血管外の間質へ移動し、そこで腫瘍細胞や間質細胞が分泌する secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) と結合し捕捉され高濃度に腫瘍内に運搬される。

このような理論的背景から、腫瘍組織における SPARC の発現が nab-paclitaxel の効果予測のバイオマーカーとなる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では nab-paclitaxel の有効性を予測するバイオマーカーとして SPARC に着目し、腫瘍組織内の SPARC の発現強度と nab-paclitaxel の臨床効果の関係につき検討する。

また、腫瘍組織における SPARC の発現は主に免疫組織染色で検討されているが、これまでの報告では SPARC の存在が腫瘍細胞内とするものや間質細胞内とするものなど様々であり一定の見解が得られていない。そこでまず免疫組織染色において胃癌組織における SPARC の存在部位について詳細に検討した後、化学療法のバイオマーカーとしての意義について検討する。

同様の検討を食道癌においても実施する。

3. 研究の方法

(1) 当科で根治術が施行された胃癌 117 例に対して、SPARC の発現状況(局在、強度)を免疫組織学的に詳細に評価した。また SPARC の発現状況と臨床病理学的背景因子と予後との関係を検討した。免疫染色の抗体は SPARC モノクローナル抗体(AON-5031、Santa Cruz 社)を用い、濃度を 1000 倍、インキュベーションを 24、60 分と条件設定した。

(2) 胃癌同様に食道癌においても SPARC の発現状況を免疫組織学的に検討した。すなわち当科で根治手術を施行した胸部食道癌症例(扁平上皮癌、根治度 A or B) 59 例を対象として、抗 SPARC モノクローナル抗体を用いて免疫組織学的染色を施行し、臨床病理学的因子との関連について検討した。

(3) 進行・再発胃癌に対する nab-paclitaxel 投与の第 II 相臨床試験を実施し、nab-paclitaxel の効果と SPARC 発現の関係につき検討した。第 II 相試験は進行・再発胃癌を対象に S-1 投与後の 2 次化学療法として nab-paclitaxel を投与し、閾値奏功割合を 10%、期待奏功割合を 23%と仮定し、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ として必要症例数を 43 例と設定した。nab-paclitaxel は 3 週間に 1 回、180mg/m²の量で投与しこれを 1 コースとして継続した。臨床効果は、RECIST により判定した。

第 II 相試験に登録された進行・再発胃癌症例の癌組織(nab-paclitaxel 投与前の生検あるいは手術時の標本)を用いて SPARC の免疫組織染色を行った。

4. 研究成果

(1) 胃癌における SPARC の発現状況ならびにその意義

胃癌 117 例全例で SPARC の発現は胃癌周囲の線維芽細胞に見られ胃癌組織には発現していないことが判明した(図 1、2)。

図 1 胃癌組織における SPARC の発現は胃周囲の間質に見られた。

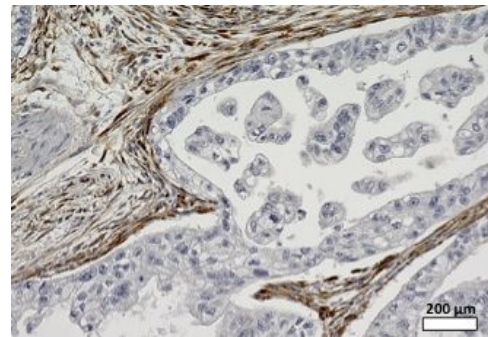
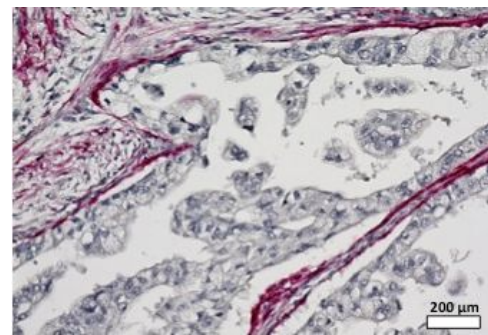


図 2 - SMA の染色により SPARC が発現している細胞は線維芽細胞であった。



SPARC の発現状況は、発現範囲と強度の積より求めた染色インデックス(Staining index: SI)を用い、SI=3 をカットオフ値とし高発現群(H群: N=47)と低発現群(L群: N=70)に分けて検討を行った。

SPARC の高発現群、低発現群と年齢、性別、組織型、深達度、リンパ節転移、TNM ステージ、脈管侵襲、リンパ管侵襲との間に明らかな関係はなかった。

予後との関係は、SPARC 発現陽性例で全生存期間が良好であった(図3)。その中でも術後に補助化学療法を施行した症例では SPARC 発現陽性例で予後良好であったが、補助化学療法を施行していない症例では予後に有意差を認めなかった(図4)。SPARC 発現陽性例における良好な予後は、抗癌剤感受性が関与している可能性が示唆された。

図3 SPARC発現陽性例で全生存期間が良好であった。

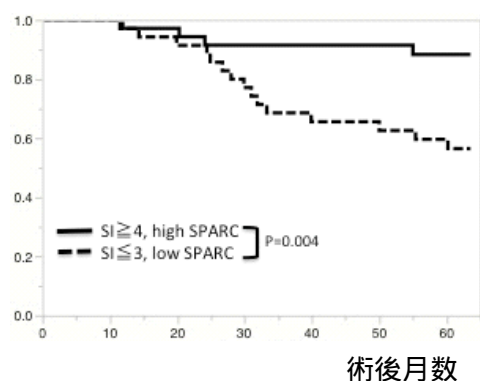
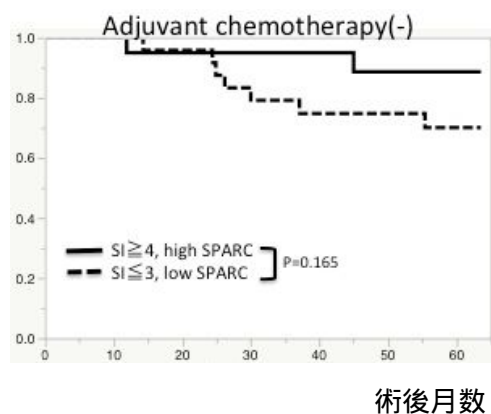
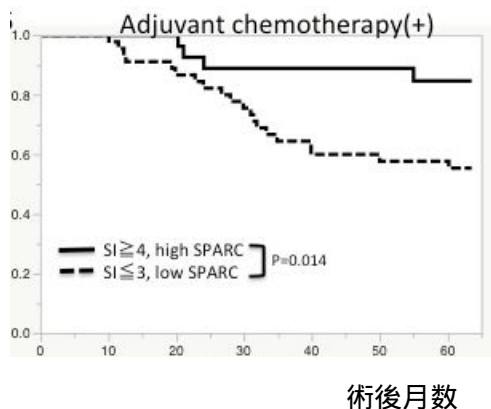


図4 術後に補助化学療法を施行した症例では SPARC 発現陽性例で予後良好であったが、化学療法を施行していない症例では予後に有意差を認めなかった。

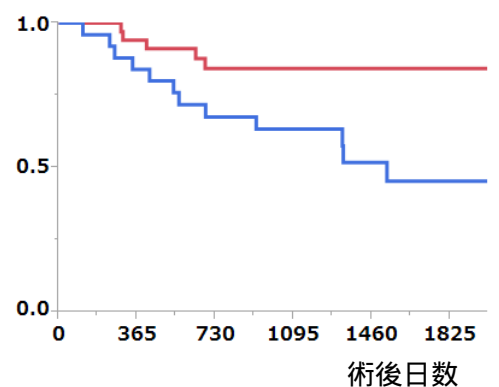


(2) 食道癌における SPARC の発現状況ならびにその意義

胃癌同様、SPARC は腫瘍周囲の間質に染色され、腫瘍細胞ではほとんど染色されなかった。間質における SPARC 陽性細胞は 42.4% (25/59 例) に高発現していた。臨床病期別の高発現群の割合は Stage0: 14.3% (1/7), I: 30.8% (4/13), II: 28.6% (4/14), III: 68.4% (13/19), IV: 50% (3/6) で、Stage が進むごとに発現率が高くなる結果であった。SPARC 高発現群は低発現群に比べて、腫瘍深達度が有意に深く (P=0.003)、リンパ管浸潤、静脈浸潤ともに高率であった (P=0.003, P=0.003)。

生存分析においては、SPARC 高発現群は、無再発生存期間、全生存期間ともに有意に短かった(図5)。

図5 SPARC 発現陽性例で全生存期間が不良であった (P=0.013)。



SPARC 高発現群は無再発生存期間、全生存期間ともに不良であり、胃癌とは異なる結果であった。胸部食道癌症例における SPARC の発現は、予後予測マーカーになりうる可能性が示唆された。

(3) 進行・再発胃癌に対する nab-paclitaxel の臨床効果と SPARC 発現状況の検討

nab-paclitaxel 投与の第 II 相臨床試験に 15 例 (男性 9、女性 6) が登録された。年齢は中央値が 68 歳 (42~78 歳) であった。nab-paclitaxel 療法開始後の OS は 265 日であり、PFS は 185 日であった。また RECIST による抗腫瘍効果は、PR 4 例、SD 9 例、PD 2 例であり奏効率は 26.7%、病勢コントロール率は 86.7% であった。

Grade 2 以上の有害事象は、Grade 2、3 の好中球減少がそれぞれ 9、2 例であり、また Grade 3 の末梢神経障害が 1 例、Grade 3 の関節痛が 1 例、Grade 2 の食欲不振、倦怠感がそれぞれ 2 例であった。有害事象により nab-paclitaxel の減量を要した症例は 3 例のみで他の 12 例は開始用量で治療継続可能であった。

切除不能・再発胃癌に対する 2 次化学療法としての低用量 Nab-PTX 療法は、OS および病勢コントロール率が良好でまた治療継続性

も良く、有効かつ安全な治療であることが確認された。

nab-paclitaxel の有効例である PR では全例 SPARC が高発現であり、SD の 9 例中 6 例では SPARC が高発現であった。PD の 2 例は SPARC が低発現であった。SPARC が nab-paclitaxel の有効例のバイオマーカーになる可能性が示唆された。

また、第 II 相臨床試験登録例における SPARC の遺伝子多型を検討したが、臨床効果と SPARC の遺伝子多型 (rs1049539 (Exon 1, G/A allele)、rs1049544 (Exon 4, G/C allele)、rs1130643 (Exon 5, G/A allele)) には明らかな関係は見られなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

中島正夫、吉野茂文、坂本和彦
胃癌患者における腫瘍周囲間質の SPARC 高発現は胃癌の予後良好因子である、第 117 回日本外科学会総会、2017 年 4 月 29 日、パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

Yoshino S, Sakamoto K

Secreted protein and rich in cysteine (SPARC) is a good prognostic marker in esophageal squamous cell carcinoma. 15th International Society for Disease of the Esophagus World Congress (国際学会) 2016 年 9 月 20 日、Singapore

中島正夫、吉野茂文
腫瘍周囲間質の SPARC 高発現は胃癌の予後良好因子である、第 37 回癌免疫外科研究会、2016 年 5 月 13 日、川越プリンスホテル (埼玉県・川越市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉野 茂文 (YOSHINO, Shigefumi)

山口大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：60294633

(2) 研究分担者

坂本 和彦 (SAKAMOTO, Kazuhiko)

山口大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50420526