HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	胃癌におけるKaryopherinα2およびkaryopherinβ1発現と予後に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	大原, 克仁
Description	配架番号：1705
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	乙第7178号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90026
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	OHHARA_Yoshihito_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏 名　大原　克仁

学 位 論 文 題 名

胃癌における Karyopherin α 2 および karyopherin β 1 発現と予後に関する研究
（Studies on expression of karyopherin alfa 2 and karyopherin beta 1 as the prognostic factors in gastric cancer patients）

【背景と目的】胃癌は本邦において、罹患率、死亡率ともに第 3 位の癌である。診断技術の進歩により早期発見・早期治療できる症例も増えている一方で、診断時点ですでに切除不能、転移症例や再発症例も多く存在する。切除不能進行再発胃癌に対しては、薬物療法が主に用いられる。1 次治療では、キードラッグとされるプラチナ系薬剤やフッ化ピリミジン系薬剤を併用し、2 次治療以降ではタキサン系薬剤、イリノテカンなどが使用される。近年、免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブ（抗 PD-1 抗体薬）も使用可能となり、サルベージラインの治療や、直近では 1 次治療の化学療法にニボルマブを併用する治療も行われている。標準治療のプラチナ系薬剤＋フッ化ピリミジン系薬剤に免疫チェックポイント阻害薬ニボルマブを上乗せした CheckMate649 試験においてニボルマブ併用群では非併用群と比較して、奏効率、無増悪生存期間（Progression-free survival；PFS）、全生存期間（Overall survival ； OS）の延長を認めるものの、日本人を含めたアジア人が多く参加した ATTRACTION-4 試験では OS の延長を示すことができず、一般的に進行再発胃癌の生存期間中央値は 12－16 か月と報告されている。予後不良とされる胃癌の中で、HER2 は効果予測のバイオマーカーとして唯一確立されている。HER2 陽性胃癌においては、抗 HER2 抗体薬を使用することで、予後の改善を認めている。従来の標準治療に抗 HER2 抗体薬であるトラスツズマブを上乗せした TOGA 試験では、トラスツズマブ併用群が非併用群よりも有意に予後を改善した。また、前治療歴のある HER2 陽性胃癌については、抗体薬物複合体であるトラスツズマブデルクステカン（T-DXd）が予後を大幅に改善することが報告されている（OS：T-DXd 12.5 か月 vs 医師選択治療 8.4 か月）。しかしながら、胃癌における HER2 以外のバイオマーカーは存在せず、新規の治療標的となるバイオマーカーの確立が望まれる。

近年、細胞の増殖と分化に関わる細胞外刺激を細胞核に伝達するシグナル伝達の分子機構解析が進められ、核内輸送のメカニズムは様々な遺伝子発現、細胞周期、細胞内シグナル伝達に関連していることが報告されている。核内輸送タンパク質として Karyopherin（KPN）が同定され、細胞質から核内へのタンパク質の輸送に重要な役割を担っていることが分かってきた。Karyopherin α 2（KPNA2）や Karyopherin β 1（KPNB1）は KPN ファミリーに属している。KPNA2 と KPNB1 は細胞質にて結合し複合体となり、核局在化シグナル（nuclear localization signal：NLS）と呼ばれるアミノ酸配列を持つカーゴタンパク質と強く結合し、細胞質から核内にカーゴタンパク質を輸送する役割を担っている。癌細胞における KPNA2、KPNB1 は癌の増殖、浸潤、転移に関わることが基礎研究にて証明されてきた。KPNA2 および KPNB1 は様々な癌腫において正常組織と比べて高発現し、複数の固形癌において、KPNA2 発現例では予後不良であることが報告されている。一方で、KPNB1 発現と予後については、いずれの固形癌でも十分に検討されていない。KPNA2 と KPNB1 は核内タンパク輸送において協調して作動する必要があるが、固形癌における KPNA2 と KPNB1 の関連についてはいまだ不明な部分が多い。

今回、我々は胃癌における KPNA2、KPNB1 発現と予後の関連について明らかにすることを目的に研究を行うこととした。

【対象と方法】2004 年 1 月から 2007 年 12 月の間に KKR 札幌医療センターにて外科的切除された胃癌症例について、KPNA2 および KPNB1 の免疫染色を行い、KPNA2、KPNB1 発現と臨床病理学的因子の相関について統計学的解析を行った。生存期間は診療録をもとに、手術日から最終生存確認日までを調査し、カプランマイヤー法にて算出した。KPNA2 および KPNB1 高発現例と低発現例での予後の比較は、ログランク法を、予後因子の解析には Cox ハザード解析を用いて検討した。

【結果】胃癌手術検体 130 例において、KPNA2 高発現は 32 例（24.6%）、KPNA2 低発現は 98 例（75.4%）、KPNB1 高発現は 47 例（36.2%）、KPNB1 低発現は 83 例（63.8%）であった。KPNA2 高発現および KPNB1 高発現はともに、腫瘍壁深達度、リンパ節転移、リンパ管侵襲、静脈侵襲と強い相関関係を認め、また、KPNA2 高発現は KPNB1 高発現と強く相関していた（P < 0.001）。粘膜下層（SM）以深の胃癌 94 例における生存解析では、KPNA2 高発現群（n=25）における全生存期間（Overall survival; OS）は KPNA2 低発現群（n=69）の OS よりも有意に短く、5 年生存率は KPNA2 高発現群で 40.8%、KPNA2 低発現群で 78.3%であった（P = 0.007）。また、KPNB1 高発現群（n=40）における OS は KPNB1 低発現群（n=54）の OS よりも有意に短く、5 年生存率は KPNB1 高発現群で 54.6%、KPNB1 低発現群で 79.2%であった（P = 0.027）。KPNA2、KPNB1 発現をもとに 3 つのコホートに層別化した。コホート 1 : KPNA2 高発現かつ KPNB1 高発現(n=17)、コホート 2 : KPNA2 または KPNB1 のいずれか一方が高発現（n=30）、コホート 3 : KPNA2 低発現かつ KPNB1 低発現（n=47）。コホート 1 は、コホート 2、コホート 3 と比べて予後不良であることが示され、5 年生存率はコホート 1 が 29.9%、コホート 2 が 70.9%、コホート 3 が 81.5%であった（P = 0.001）。臨床病理学的因子の予後因子解析では、単変量解析および多変量解析の結果、リンパ節転移（hazard ratio[HR] = 2.36、95% confidence interval [CI] = 1.01-5.50、P = 0.046）と KPNA2 高発現かつ KPNB1 高発現（HR = 3.458、95% CI = 1.64-7.29、P = 0.001）が独立した予後因子として同定された。

【考察】本研究において、我々は胃癌における KPNA2 高発現、KPNB1 高発現例が予後不良であること、KPNA2 高発現は KPNB1 高発現と強く相関していることを示した。さらに、胃がんにおける KPNA2 高発現かつ KPNB1 高発現は強力な予後不良因子であることが分かった。これまでのいくつかの研究において、KPNA2 高発現が固形癌における予後不良因子の可能性が示されていたが、本研究でも既報と同様の結果を得ることとなった。一方、KPNB1 については、KPNA2 との関連および予後については十分に検討されていない現状で、胃癌における KPNA2 と KPNB1 の共発現を検討した初めての研究である。KPNA2 と KPNB1 の共発現を認める場合は、KPNA2、KPNB1 のいずれかの高発現もしくはいずれも低発現の場合と比べて極めて予後が悪いことが示された。しかし、本研究では予後の解析を SM 以深の 94 例の胃癌症例を用いて行っており、症例数が十分とは言えず、より多数の症例による検討が望ましいと考えた。

【結論】胃癌において、KPNA2 高発現は KPNB1 高発現と強く相関し、KPNA2 および KPNB1 高発現の胃癌症例では予後不良であることが示唆された。KPNA2 と KPNB1 の共発現は胃癌における強力な予後因子であることが同定された。