

(様式4)

学 位 論 文 の 内 容 の 要 旨

高 橋 研 吾 印

(学位論文のタイトル)

**Clinical significance of  $\beta$ 2-adrenergic receptor expression in patients with surgically resected gastric adenocarcinoma**

(切除胃癌症例における $\beta$ 2-Adrenergic receptor発現の臨床的重要性)

(学位論文の要旨)

【背景】  $\beta$ 2-adrenergic receptor ( $\beta$ 2AR) は、G蛋白共役型の受容体であり、cyclic-adenosine-monophosphate (cAMP)/protein kinase A (PKA) pathway を介して、腫瘍の増殖や血管新生などに関与していると考えられている。乳癌や口腔癌、メラノーマ、前立腺癌、肝細胞癌など、種々の癌腫で高発現が認められており、新たな治療のターゲットとなり得ると考えられている。しかし、胃癌における $\beta$ 2AR発現の臨床病理学的検討は十分にはなされていない。そこで、今回我々は、胃癌における $\beta$ 2AR発現と予後に与える影響に関して評価、解析を行った。

【対象と方法】 2000年1月～2009年12月に当科で手術を行った胃癌331症例を対象とし、 $\beta$ 2ARの発現を免疫染色法(IHC)を用いて確認した。免疫染色においては癌細胞の細胞膜において、陽性率10%以下をscore1、11-25%をscore2、26-50%をscore3、51%以上をscore4とし、score4を高発現として評価を行った。予後との相関は統計学的に確認した。また、胃癌細胞株(MKN7, MKN74, MKN45, KATO III)における $\beta$ 2ARの発現をWestern blot法で評価し、癌細胞での $\beta$ 2ARの発現を確認した。

予後解析としては、Kaplan-Meier法を用いて単変量解析を行い、Cox比例ハザードモデルを用いて多変量解析をそれぞれ行った。また、 $\beta$ 2blockerを内服している症例との比較を行おうとしたが、8例のみしか内服症例がなかったため解析できなかった。

【結果】 331例の内、101例 (30.5%) に $\beta$ 2ARの高発現が認められた。一方、正常粘膜部位を40例で評価したが、高発現は認められなかった。 $\beta$ 2ARの発現における有意差は、年齢、T因子 (TNM

分類における)、腫瘍の分化度、リンパ管侵襲、血管侵襲で認められ、特にsignet ringcell carcinomaでは低発現であった。また、胃癌細胞株のWestern blotでは全ての細胞株において高度に $\beta$ 2ARの発現が認められた。

予後との相関を見てみると、単変量解析では、Overall survival(OS)において、年齢、stage、T因子、N因子、リンパ管侵襲、血管侵襲、 $\beta$ 2AR高発現群の予後は有意に不良であった。 $\beta$ 2AR高発現群の5年累積生存率は66%であったのに対し、低発現群では78%であり、 $\beta$ 2AR高発現群の予後は有意に悪かった ( $p=0.012$ )。Disease-free survival(DFS)では、stage、T因子、N因子、リンパ管侵襲、血管侵襲で有意差が認められたが、 $\beta$ 2ARでは有意差は認められなかった( $p=0.076$ )。また、多変量解析を行うとOSでは年齢、stage、リンパ管侵襲が有意な予後因子であった。DFSではstageと血管侵襲において有意差が認められたが、どちらも $\beta$ 2ARは有意な予後因子ではなかった。また、各因子別に $\beta$ 2AR発現によるOS,DFSを比較すると、OSにおいては、分化型胃癌(well, moderate)と血管侵襲陽性群で、 $\beta$ 2AR高発現は予後不良因子であった( $p=0.004$ ,  $p=0.048$ )。DFSでは、stage I, II群とT1, 2群、分化型胃癌の群において $\beta$ 2AR高発現は予後不良因子であった( $p=0.029$ ,  $p=0.027$ ,  $p=0.015$ )。

【考察】この研究は、胃癌における $\beta$ 2AR発現と予後における重要性を多例検討した初の報告である。乳癌や肝細胞癌、膵癌などの癌腫において、 $\beta$ 2ARの高発現は予後不良因子としてあげられているが、胃癌においても $\beta$ 2ARの高発現は予後不良因子であった。胃癌における $\beta$ 2ARの高発現は主に、cAMP/PKA pathwayを介して癌の増殖や転移に関与していると考えられているが、その他にも $\beta$ 2AR-hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  regulatory axisを介してepithelial-mesenchymal transitionにも関与している可能性が示唆されている。その他にもHER2やEGFRとの関連も示唆されるなど、tumorigenesisにおける $\beta$ 2ARの関与は興味深く、今後の機序解明は大きな検討課題であると考えられる。

【まとめ】胃癌における $\beta$ 2ARの高発現は、30.5%に認められ、有意な予後不良因子である。 $\beta$  blockerによる治療意義も含め、重要なtherapeutic targetの一つとなり得ると考えられた。