

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2475 号

Pancreatic Ductal Adenocarcinoma with Strong Expression of Interleukin-13 Receptor $\alpha 2$ Showed Poor Response to Gemcitabine-based Chemotherapy

膵癌生検検体における Interleukin-13 Receptor $\alpha 2$ の発現と化学療法の効果予測

富嶋 享 (とみしま こう)

博士 (医学)

論文内容の要旨

Interleukin-13 receptor $\alpha 2$ (以下 ; IL-13R $\alpha 2$) 受容体は癌細胞特異的に発現しており, 癌の診断と治療のターゲットとして期待されている。神経膠芽腫、腎細胞癌、胃癌など多くの癌種で予後予測因子や化学療法の耐性因子として報告されている。我々は、マウスの実験から IL-13R $\alpha 2$ が Gemcitabine の効果を減弱していると推察し、膵癌手術検体の検討では IL-13R $\alpha 2$ の高発現群で予後が短縮していることを報告した。本研究では、IL-13R $\alpha 2$ を膵癌の超音波内視鏡下針生検 (EUS-FNA) 検体で解析し、IL-13R $\alpha 2$ の発現による生命予後と化学療法に対する感受性を事前に予測し得るかを検討した。2014/3~2019/4 の約 5 年間に当院で、EUS-FNA にて組織学的に浸潤性膵管癌と診断され化学療法を行った症例を対象とした。IL-13R $\alpha 2$ の発現は免疫染色にて、病理医 1 人と消化器内科医 2 人で発現を評価し、対象を低発現群と高発現群の 2 群に群別した。治療開始後 3 か月で治療効果を判定し、CT で腫瘍径が 10%以上増加したものを増大と定義した。さらに、切除検体のある 33 症例において IL-13R $\alpha 2$ 発現と Gemcitabine のトランスポーター及び代謝関連酵素 (hENT1, dCK, RRM1, RRM2, CDA) の mRNA 発現を quantitative PCR にて確認した。結果、対象は 132 例で IL-13R $\alpha 2$ の発現は高発現/低発現がそれぞれ 84/48 例であった。IL-13R $\alpha 2$ 高発現群では低発現群に比べて無増悪生存期間、全生存期間ともに有意に短くなっていた (6 か月 vs 10 か月, $p=0.0017$, 13 か月 vs 25 か月, $p=0.0012$)。Gemcitabine を含む抗癌剤が 121 例で施行されており、患者背景・腫瘍因子を含む多変量解析において IL-13R $\alpha 2$ が有意な gemcitabine 耐性因子として抽出された ($p<0.001$, OR 4.44)。また、切除検体において IL-13R $\alpha 2$ 高発現群で、hENT 遺伝子の発現が有意に低下していた。以上より、膵癌診断時の生検検体での IL-13R $\alpha 2$ 発現で予後予測が可能であり、IL-13R $\alpha 2$ 高発現群では Gemcitabine を含む抗癌剤の効果が減弱し、その要因に hENT 発現の低下が関連している可能性が考えられた。