【397】

| | |
|---|---|
| 氏　名（国籍） | 朴（ぼく）　成和（なりかず）（韓　国） |
| 学位の種類 | 博　士（医　学） |
| 学位記番号 | 博　乙　第　2348　号 |
| 学位授与年月日 | 平成20年2月29日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第2項該当 |
| 審査研究科 | 人間総合科学研究科 |
| 学位論文題目 | **Significance of Biological Markers for Predicting Prognosis and Selecting Chemotherapy Regimens of Advanced Gastric Cancer Patients between Continuous Infusion of 5-FU and a Combination of 5-FU and Cisplatin**<br>（進行胃癌に対する5-FU持続静注療法と5-FU+CDDP併用療法の予後予測と治療法選択におけるバイオマーカーの意義） |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 主　査 | 筑波大学教授 | 医学博士 | 大河内　信　弘 |
| 副　査 | 筑波大学教授 | 医学博士 | 野　口　雅　之 |
| 副　査 | 筑波大学准教授 | 医学博士 | 正　田　純　一 |
| 副　査 | 筑波大学講師 | 博士（医学） | 柴　原　　健 |
| 副　査 | 筑波大学講師 | 博士（医学） | 坂　東　裕　子 |

## 論文の内容の要旨

（目的）第Ⅲ相試験登録（JCOG9205）症例において，Favorable な Phenotype の数（4以上／3以下）により FP 療法後の生存期間に差があることの再現性，および，抗がん剤感受性関連因子の発現が FP 療法と 5-FU 単独療法の治療選択因子となりうるかどうかを検討した。

（対象および方法）日本臨床研究グループ（JCOG）にて行われた切除不能・再発胃癌を対象とした 5-FU 単独療法と FP 療法の比較試験（JCOG9205，n = 210）のうち，化学療法前の胃原発巣生検組織の入手可能であった 5-FU 群 65 例と FP 群 65 例。ホルマリン固定生検組織における5つの因子を免疫組織化学的に判定し，その発現の有無と予後の関連性を検討した。

（結果）FP 群，5-FU 群の患者背景は偏りがなく，全例の生存期間は FP 群 253 日，5-FU 群 216 日であり，有意差はなかった。上記5因子の発現率は両群間でほぼ同じであり，FP 群，5-FU 群ともに単独因子の発現の有無による，奏効率，生存期間に差はなかった。複数の因子を合わせた検討では，FP 療法 65 例のうち VEGF（＋），p53（－），bcl-2（－），TS（－），GST-p）のうち4つ以上をもつ 20 例は3つ以下しかもたない 45 例よりも有意に予後良好であった（生存期間中央値，334 日／243 日，p = 0.0463）。一方，5-FU 群では4つ以上をもつ 20 例は3つ以下しかもたない 45 例の間に有意な生存期間の差は見られなかった。単独因子の検討では，FP 療法群では VEGF（＋）群（n = 32）と（－）群（n = 34）では生存曲線はまったく重なっていたが（生存期間中央値，269 日／253 日，p = 0.6317），5-FU 群では（＋）群（n = 30）の方が（－）群（n = 35）より予後不良であった（生存期間中央値，142 日／302 日，p = 0.0043）。VEGF（＋）のサブセットでは，FP 療法の方が 5-FU 単独療法よりも共存期間が長く，一方 VEGF（－）のサブセットでは，5-FU 単独療法の方がわずかであるが予後良好であった。

（考察）第Ⅲ相比較試験から治療前生検組織の入手可能な症例を抽出した検討であるが，母体となった試

験全体の成績を反映し，患者背景，感受性関連因子の発現率も偏りがなかった。これは，バイアスなく対象を抽出できたことを示唆するが，治療群間の比較可能性も高いと思われる。また，前回の第Ⅱ相試験での検討時の発現率と本検討での発現率もほぼ同じであり，免疫組織化学的な発現の判定も安定していたと考えられる。

単独因子の検討では，生存期間との関連性は再現性のある結果が得られたが，発現の有無と腫瘍縮小効果（奏効率）との関係については再現性のある結果を得ることができなかった。これは，第Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験での臨床的な腫瘍縮小効果判定方法が異なっていたためであると考えられる。第Ⅱ相試験での検討でえられた，FP 療法において Favorable な Phenotype の数（4 以上／3 以下）により，生存期間に差があることについて，第Ⅲ相試験でも再現性が得られたことにより，Favorable な Phenotype の数（4 以上／3 以下）が予後因子となることの信頼性は高いと考えられる。VEGF は血管新生促進する因子であり転移増殖に関連し，多くの悪性疾患において，VEGF の発現している症例の方が予後不良であることが知られている。5-FU 群では VEGF（＋）群のほうが（－）群より予後不良であったが，FP 療法では VEGF の発現により生存期間に差がなかった。FP 療法の第Ⅱ相試験での検討結果および緒家の報告でも，VEGF（＋）群は（－）群よりも cisplatin を含む化学療法の奏効率が高いことが報告されている。以上より，VEGF（＋）症例は 5-FU で治療すると予後が不良であるが，FP 療法では cisplatin の効果が（－）症例よりも高いために VEGF（－）群とほぼ同様の生存期間が得られることを示唆し，VEGF の発現の有無が cisplatin 追加するかどうかの治療選択因子となりうると考えられる。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は，FP 療法において，Favorable な Phenotype の数（4 以上／3 以下）が予後因子であることを改めて確認したことが高く評価される。加えて，本研究は VEGF の発現が 5-FU 単独療法と FP 療法の治療選択因子となることを明らかにした点でも，胃がん治療の進歩に大きく貢献したと判断される。これらの内容は雑誌 Japanese Journal of Clinical Oncology（2007 年）掲載されており，手術不能進行性胃癌の治療の発展に寄与する貴重な研究といえる。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。