

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2009-11249

(P2009-11249A)

(43) 公開日 平成21年1月22日(2009.1.22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 1 2 Q 1/68 (2006.01)</b>	C 1 2 Q 1/68 Z N A A	2 G O 4 5
<b>C 1 2 N 15/09 (2006.01)</b>	C 1 2 N 15/00 A	4 B O 2 4
<b>G O 1 N 33/48 (2006.01)</b>	G O 1 N 33/48 P	4 B O 6 3
<b>G O 1 N 33/53 (2006.01)</b>	G O 1 N 33/53 Y	4 C O 8 4
<b>G O 1 N 33/574 (2006.01)</b>	G O 1 N 33/574 D	4 C O 8 5
審査請求 未請求 請求項の数 19 O L (全 12 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-177522 (P2007-177522)	(71) 出願人	803000056 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団 東京都中央区日本橋小伝馬町13-4
(22) 出願日	平成19年7月5日(2007.7.5)	(74) 代理人	100075812 弁理士 吉武 賢次
		(74) 代理人	100091487 弁理士 中村 行孝
		(74) 代理人	100094640 弁理士 紺野 昭男
		(74) 代理人	100107342 弁理士 横田 修孝
		(72) 発明者	山田 哲 司 東京都中央区築地5-1-1 国立がんセ ンター研究所内
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 胃を原発巣とする消化管間質腫瘍の悪性化の診断法

(57) 【要約】

【課題】 胃を原発巣とする消化管間質腫瘍の悪性化の判定法の提供。

【解決手段】 胃を原発巣とする消化管間質腫瘍が悪性であるか否かを判定する方法であって、(a) 患者から得られた、胃を原発巣とする消化管間質腫瘍において、ジペプチジルペプチダーゼ I V 遺伝子が発現しているか否かを決定する工程、および (b) 工程 (a) においてジペプチジルペプチダーゼ I V 遺伝子が発現していた場合に、その腫瘍が悪性であると判定する工程を含んでなる方法。

【選択図】 なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

胃を原発巣とする消化管間質腫瘍が悪性であるか否かを判定する方法であって、  
(a) 患者から得られた、胃を原発巣とする消化管間質腫瘍において、ジペプチジルペプチダーゼ I V 遺伝子が発現しているか否かを決定する工程、および  
(b) 工程 (a) においてジペプチジルペプチダーゼ I V 遺伝子が発現していた場合に、その腫瘍が悪性であると判定する工程  
を含んでなる、方法。

**【請求項 2】**

前記工程 (a) が、前記腫瘍内のジペプチジルペプチダーゼ I V タンパク質を検出することを含んでなる、請求項 1 に記載の方法。 10

**【請求項 3】**

ジペプチジルペプチダーゼ I V タンパク質が、配列番号 2 で表されるアミノ酸配列を含むものである、請求項 2 に記載の方法。

**【請求項 4】**

ジペプチジルペプチダーゼ I V タンパク質の検出が、特異的抗体を用いる免疫組織化学染色によって行われる、請求項 2 に記載の方法。

**【請求項 5】**

前記工程 (a) が、前記腫瘍内のジペプチジルペプチダーゼ I V の mRNA を検出することを含んでなる、請求項 1 に記載の方法。 20

**【請求項 6】**

ジペプチジルペプチダーゼ I V の mRNA が、配列番号 1 で表されるヌクレオチド配列 (ただし、配列中の t は u に変換されている) を含むものである、請求項 5 に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記腫瘍が、患者からの手術サンプルまたは生検サンプルである、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 8】**

胃を原発巣とする消化管間質腫瘍が悪性であるか否かを判定するためのキットであって、ジペプチジルペプチダーゼ I V 遺伝子の発現を検出することのできる試薬を含んでなる、キット。 30

**【請求項 9】**

前記試薬が、前記腫瘍内のジペプチジルペプチダーゼ I V タンパク質を検出するための試薬である、請求項 8 に記載のキット。

**【請求項 10】**

ジペプチジルペプチダーゼ I V タンパク質を検出するための試薬が、ジルペプチダーゼ I V タンパク質に特異的に結合する抗体である、請求項 9 に記載のキット。

**【請求項 11】**

前記試薬が、前記腫瘍内のジペプチジルペプチダーゼ I V の mRNA を検出するための試薬である、請求項 8 に記載のキット。 40

**【請求項 12】**

ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤および医薬上許容される担体を含んでなる、胃を原発巣とする消化管間質腫瘍を治療するための医薬組成物。

**【請求項 13】**

前記腫瘍が悪性の腫瘍である、請求項 12 に記載の医薬組成物。

**【請求項 14】**

腫瘍の治療が、該腫瘍の悪性化、再発または転移の予防を含んでなる、請求項 12 に記載の医薬組成物。

**【請求項 15】**

ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤が小分子である、請求項 12 に記載の医薬組成物 50

。

## 【請求項 16】

ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤が、ジペプチジルペプチダーゼ I V タンパク質に特異的に結合する抗体である、請求項 12 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 17】

ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤が、ジペプチジルペプチダーゼ I V 遺伝子の発現を特異的に抑制するアンチセンス核酸分子である、請求項 12 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 18】

ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤が、ジペプチジルペプチダーゼ I V 遺伝子の発現を特異的に抑制する siRNA 核酸分子である、請求項 12 に記載の医薬組成物。

10

## 【請求項 19】

ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤が、ジペプチジルペプチダーゼ I V 遺伝子の発現を特異的に抑制する siRNA 核酸分子を発現するベクターである、請求項 12 に記載の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【発明の背景】

## 【0001】

発明の分野

本発明は、胃を原発巣とする消化管間質腫瘍の悪性の診断法、および同腫瘍を治療するための医薬組成物に関する。

20

## 【0002】

背景技術

消化管間質腫瘍 (GIST; gastrointestinal stromal tumor) は消化管に発生する間葉系腫瘍のほとんどを占め、カハール介在細胞 (ICC; Interstitial cells of Cajal) と同様に c-kit 受容体型チロシンキナーゼや CD34 を発現しており、ICC 由来の腫瘍である可能性を示している。GIST は高頻度に c-kit をコードする KIT あるいは PDGFR 遺伝子の機能獲得性突然変異を有しており、チロシンキナーゼレセプター活性阻害薬 (例えば、メシル酸イマチニブ; 商品名: グリベック) による分子標的治療が GIST 患者に対して有効であるとされている。

## 【0003】

しかしながら、GIST は、外科切除のみで治癒する良性のものから予後不良な悪性のものまで幅広いスペクトルを持ち、グリベックに対する反応性も一部の腫瘍だけに認められるなど、臨床的には必ずしも一様ではない。そのため GIST の予後を適切に予測できる新たなバイオマーカーが求められている。

30

## 【0004】

また、c-Kit 陽性症例におけるメシル酸イマチニブの奏効率は 46.5% と充分でなく、さらには比較的軽症の副作用がほぼ 100% の症例で発生するうえ、骨髄抑制、出血 (脳、硬膜下、消化管)、腫瘍出血・消化管穿孔、間質性肺炎・肺線維症、肝機能障害、重篤な皮膚症状、麻痺性イレウスなどの重篤な副作用も 5 ~ 10% の頻度で報告されている。さらに、長期投与例では KIT 遺伝子の二次変異による耐性獲得が生じる症例が報告されている。よって、メシル酸イマチニブとは作用機序の異なる別の分子標的治療薬の開発が期待されている。

40

## 【0005】

ジペプチジルペプチダーゼ I V (dipeptidyl peptidase IV、以下「DPP IV」ともいう) (EC.3.4.14.5) は、T 細胞と特定のがん細胞に強く発現する膜貫通型糖タンパク質 (セリンジペプチジル・ペプチダーゼ) である。ジペプチジルペプチダーゼ I V は、白血病細胞、ならびに前立腺がん、腎細胞がんなどの固形がん細胞株においてその存在が確認されており、腫瘍の細胞運動と浸潤性に関与するだけでなく、細胞周期にも関与することが報告されている (非特許文献 1: 血液・免疫・腫瘍, Vol.6, No. 3, 2001-7, pp.61(283)-64(286))。さらに、抗 DPP IV 抗体の投与により DPP IV 陽性白血病細胞の増殖が抑制さ

50

れ、白血病細胞株を移植したSCIDマウスにおいて、抗DPP IV抗体投与により長期生存を示したとの報告がある（非特許文献2：Clinical Cancer Research, Vol. 7, pp.2031-2040, 2001）。

【0006】

また、DPP IV阻害薬はインスリン分泌を高めるホルモンであるグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）を分解する酵素を阻害するため、種々のDPP IV阻害薬（例えばSYR-322、TA-666、KRP-104など）が既に関発され、糖尿病治療薬として臨床に使用されている。

【0007】

【非特許文献1】血液・免疫・腫瘍, Vol.6, No. 3, 2001-7, pp.61(283)-64(286)

【非特許文献2】Clinical Cancer Research, Vol. 7, pp.2031-2040, 2001

10

【発明の概要】

【0008】

本発明者らは、胃を原発巣とする消化管間質腫瘍（GIST）において、予後の悪い悪性のGISTでは、そうでないGISTに比べ、顕著にジペプチジルペプチダーゼIV遺伝子の発現が増加していることを見出した。本発明は、この知見に基づくものである。

【0009】

従って、本発明は、胃を原発巣とする消化管間質腫瘍の悪性の判定法、および同腫瘍を治療するための医薬組成物を提供することを目的とする。

【0010】

そして、本発明による判定法は、胃を原発巣とする消化管間質腫瘍が悪性であるか否かを判定する方法であって、（a）患者から得られた、胃を原発巣とする消化管間質腫瘍において、ジペプチジルペプチダーゼIV遺伝子が発現しているか否かを決定する工程、および（b）工程（a）においてジペプチジルペプチダーゼIV遺伝子が発現していた場合に、その腫瘍が悪性であると判定する工程を含んでなる方法である。

20

【0011】

さらに、本発明による医薬組成物は、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤および医薬上許容される担体を含んでなる、胃を原発巣とする消化管間質腫瘍を治療するための医薬組成物である。

【0012】

本発明によれば、胃を原発巣とする消化管間質腫瘍において、その予後を予測し、適切な治療法を選択することが可能となる。また、その腫瘍が悪性であってもこれを治療する手段が提供される。特に、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤は糖尿病の治療薬として患者に長期投与されているものであるため、副作用が少ないという利点を有する。

30

【発明の具体的説明】

【0013】

本明細書において、ジペプチジルペプチダーゼIVの発現が胃を原発巣とする消化管間質腫瘍の予後不良因子であることが実証されている。よって、患者から摘出された腫瘍または生検標本におけるジペプチジルペプチダーゼIVの発現の有無を調べることにより、その腫瘍が悪性であるか否か、例えば再発および/または転移が起きる可能性を判定することが可能である。以上のような知見から、本発明によれば、胃を原発巣とする消化管間質腫瘍が悪性であるか否かを判定または診断する方法が提供される。

40

【0014】

本明細書において「消化管間質腫瘍」とは、消化管に発生する間葉系腫瘍（gastrointestinal mesenchymal tumor; GIMT）であって、紡錘形細胞を主体とする充実性腫瘍をいう。この消化管間質腫瘍は、食道、胃、小腸、大腸などの消化管の壁にできる腫瘍であり、粘膜下腫瘍を構成する腫瘍の一種である。

【0015】

本明細書において「悪性」との用語は、腫瘍などの新生物について用いられる場合と同じ意味を有し、一般的に、その腫瘍が局部的浸潤性、破壊的増殖性または転移性を有することを意味する。本発明の好ましい態様によれば、「悪性」は、その腫瘍が再発性または

50

転移性を有することを意味する。

【0016】

本発明による判定法は、患者から得られた、胃を原発巣とする消化管間質腫瘍において、ジペプチジルペプチダーゼⅤ遺伝子が発現しているか否かを決定する工程を含む。その結果、ジペプチジルペプチダーゼⅤ遺伝子が発現していた場合には、その腫瘍が悪性であると判定（診断）される。

【0017】

判定の対象とする消化管間質腫瘍は、患者から外科手術により摘出された手術サンプルであってもよいし、内視鏡などによって得られる生検サンプルであってもよい。例えば、消化管間質腫瘍を外科的に摘出すべきか否かの判断も含めて治療計画を検討する上では、患者からの生検サンプルを判定の対象とすることが有利である。

10

【0018】

ジペプチジルペプチダーゼⅤ遺伝子の発現の有無の決定には、当技術分野において公知の標準的な方法を用いることができる。ジペプチジルペプチダーゼⅤ遺伝子の配列およびこれによりコードされるアミノ酸配列は当技術分野において周知であり、例えば、配列番号1および配列番号2（NCBIアクセス番号：X60708）に示されるヒト由来のジペプチジルペプチダーゼⅤの配列が挙げられる。当業者であれば、これらの配列を参照することにより、標準的な方法を用いてその遺伝子発現の有無を決定することができる。

【0019】

本発明の好ましい実施態様によれば、遺伝子発現の有無を決定する工程は、前記腫瘍内のジペプチジルペプチダーゼⅤタンパク質を検出することを含んでなる。ジペプチジルペプチダーゼⅤタンパク質は、当技術分野において周知の方法により検出することができる。例えば、ジペプチジルペプチダーゼⅤタンパク質のアミノ酸配列として配列番号2で表されるものを挙げることができ、当業者であればこの配列を参照することによって適切に同タンパク質を検出することが可能である。

20

【0020】

ジペプチジルペプチダーゼⅤタンパク質は、例えば、同タンパク質に結合する抗体を用いることによって好適に検出することができる。このような抗体は、好ましくはジペプチジルペプチダーゼⅤタンパク質に特異的な抗体とされる。抗体はポリクローナル抗体であってもモノクローナル抗体であってもよいが、好ましくはモノクローナル抗体とされる。ジペプチジルペプチダーゼⅤタンパク質に特異的なモノクローナル抗体は商業的に入手することができる。ジペプチジルペプチダーゼⅤタンパク質の検出は、好ましくはこのような特異的な抗体を用いる免疫組織化学染色によって行われる。あるいは、腫瘍細胞から得られるタンパク質抽出物を電気泳動した後に特異的な抗体を用いてこれを検出するイムノブロット法等を用いてもよい。

30

【0021】

本発明の他の好ましい実施態様によれば、遺伝子発現の有無を決定する工程は、前記腫瘍内のジペプチジルペプチダーゼⅤのmRNAを検出することを含んでなる。例えば、ジペプチジルペプチダーゼⅤのmRNAとして、配列番号1で表されるヌクレオチド配列（ただし、配列中のtはuに変換されている）を含むものを挙げることができ、当業者であればこの配列を参照することによって適切にジペプチジルペプチダーゼⅤのmRNAを検出することが可能である。検出のための具体的な方法としては、例えば、特異的なプライマーペアを用いるRT-PCRによる増幅の後に電気泳動を行なう方法等が挙げられる。

40

【0022】

以上のような本発明による判定/診断法を実施するために、必要な試薬をまとめてキットとすることができる。従って、本発明によれば、胃を原発巣とする消化管間質腫瘍が悪性であるか否かを判定するためのキットが提供され、該キットは、ジペプチジルペプチダーゼⅤ遺伝子の発現を検出することのできる試薬を含んでなる。本発明によるキットに

50

含まれる検出試薬は、実施しようとする具体的方法に応じて選択される。このような検出試薬としては、腫瘍内のジペプチジルペプチダーゼⅠⅤタンパク質を検出するための試薬、例えば、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤタンパク質に特異的に結合する抗体（好ましくはモノクローナル抗体）を好適に用いることができる。あるいは、このような検出試薬は、腫瘍内のジペプチジルペプチダーゼⅠⅤのmRNAを検出するための試薬、例えば、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤのmRNAを鋳型とするRT-PCRに用いられる特異的プライマーおよびRT-PCR用試薬としてもよい。本発明によるキットはさらに、実施しようとする具体的方法に応じて、他の試薬類、反応容器、説明書等を含んでいてもよい。

#### 【0023】

本明細書においては、上述のように、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤの発現が胃を原発巣とする消化管間質腫瘍の予後不良因子であることが実証されている。さらに、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤを含有するCD26に対するモノクローナル抗体が未分化大細胞T細胞リンパ腫に対して抗腫瘍効果を有することが報告されている（Clinical Cancer Research, Vol. 7, pp.2031-2040, 2001）。これらの知見を併せて考慮すると、胃を原発巣とする消化管間質腫瘍の悪性化においてジペプチジルペプチダーゼⅠⅤは必須のタンパク質であり、よって、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤを阻害することによって胃を原発巣とする消化管間質腫瘍の悪性化を防ぎ、その治療が可能となるものと考えられる。

#### 【0024】

従って、本発明によれば、治療上有効な量のジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害剤を被検者に投与することを含んでなる、胃を原発巣とする消化管間質腫瘍を治療または予防する方法が提供される。さらに、本発明によれば、胃を原発巣とする消化管間質腫瘍を治療するための薬剤の製造における、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害剤の使用が提供される。

#### 【0025】

胃を原発巣とする消化管間質腫瘍は、悪性であることが判明しているものであっても、そうでないものであってもよいが、好ましくは悪性の腫瘍とされる。また、腫瘍の治療には、例えば、該腫瘍の悪性化、再発または転移の予防が含まれる。さらに、治療または予防の対象となる被検者は、好ましくは哺乳動物、例えば、ヒトまたは非ヒト哺乳動物とされる。

#### 【0026】

本発明の好ましい実施態様によれば、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害剤は薬物などの小分子とされる。このような小分子は糖尿病治療薬として既に開発されており、例えば、SYR-322（武田薬品工業）、TA-6666（田辺製薬）、KRP-104（杏林製薬）などが挙げられる。また、このような小分子は、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤの阻害活性を指標として、当技術分野において公知の方法によりスクリーニングすることによって得ることもできる。

#### 【0027】

本発明の好ましい実施態様によれば、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害剤は、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤタンパク質に特異的に結合する抗体とされる。抗体はポリクローナル抗体であってもモノクローナル抗体であってもよいが、好ましくはモノクローナル抗体とされる。ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤタンパク質に特異的なモノクローナル抗体は商業的に入手することができる。

#### 【0028】

本発明の好ましい実施態様によれば、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害剤は、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ遺伝子の発現を特異的に抑制するアンチセンス核酸分子とされる。アンチセンス法は、特定の遺伝子の発現を抑制するための周知の技術である。一つの具体例では、前記アンチセンス核酸分子は、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ遺伝子の5'コード領域の配列に基づいて設計された、約10～40塩基長のアンチセンスRNAとされる。他の具体例では、前記アンチセンス核酸分子は、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ遺伝子の転写に關与する領域の配列に相補的となるように設計されたDNAオリゴヌクレオチ

10

20

30

40

50

ドとされる。このようなアンチセンス核酸分子は、配列番号 1 に示されるようなジペプチジルペプチダーゼ I V 遺伝子の配列に基づいて、容易に設計することができる。

#### 【 0 0 2 9 】

本発明の好ましい実施態様によれば、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤は、ジペプチジルペプチダーゼ I V 遺伝子の発現を特異的に抑制する s i R N A 核酸分子とされる。本明細書において、「s i R N A 核酸分子」とは、s i R N A そのものだけでなく、標的細胞中に s i R N A を導入しうる、より長い二本鎖 R N A 分子をも意味する。s i R N A 核酸分子は、R N A 干渉 ( R N A i ) によって特定遺伝子の発現を抑制することができる、周知のツールである (Elbashir, S.M. et al., Nature 411, 494-498, 2001)。s i R N A は、典型的には、標的遺伝子の m R N A に特異的な配列に相同な、19 ~ 21 塩基対のヌクレオチド配列を含んでなる。上記の二本鎖 R N A 分子は、典型的には、標的遺伝子の m R N A に特異的な配列に相同な、より長いヌクレオチド配列を含んでなる。このような s i R N A 核酸分子は、配列番号 1 に示されるようなジペプチジルペプチダーゼ I V 遺伝子の配列に基づいて、容易に設計することができる。さらに、前記 s i R N A 核酸分子は、細胞中に送達された適切なベクターによって発現させることもできる。従って、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤は、ジペプチジルペプチダーゼ I V 遺伝子の発現を特異的に抑制する s i R N A 核酸分子を発現するベクターとしてもよい。このようなベクターは、当技術分野において周知の標準的な手順により、容易に構築することができる (Bass, B.L., Cell 101, 235-238, 2000; Tavernarakis, N. et al., Nat. Genet. 24, 180-183, 2000; Malagon, F. et al., Mol. Gen. Genet. 259, 639-644, 1998; Parrish, S. et al., Mol. Cell 6, 1077-1087, 2000)。

10

20

#### 【 0 0 3 0 】

ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤は、局所、静脈内、皮下、筋肉内、経口、直腸、粘膜など、適切な経路で投与することができる。また、その治療上の有効量は、症状の重篤度、被検者の年齢、用いられる具体的な薬物の有効性、投与経路、投与の頻度などによって、医師または獣医によって適宜決定される。一般的には、前記治療上有効量は、一日当たり、約 0 . 0 0 1 ~ 約 1 0 0 0 m g / 体重 k g、好ましくは約 0 . 0 1 ~ 約 1 0 m g / 体重 k g、より好ましくは約 0 . 0 1 ~ 約 1 m g / 体重 k g である。

#### 【 0 0 3 1 】

ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤は、医薬上許容される担体とともに投与することができる。従って、本発明によれば、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤および医薬上許容される担体を含んでなる、胃を原発巣とする消化管間質腫瘍を治療するための医薬組成物が提供される。医薬上許容される担体、例えば、ベヒクル、賦形剤、希釈剤等は、投与経路、用いられる具体的な薬物の性質などに応じて、当業者により適宜選択される。

30

#### 【 実施例 】

#### 【 0 0 3 2 】

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

#### 【 0 0 3 3 】

例 1 : 胃を原発巣とする消化管間質腫瘍の悪性度とジペプチジルペプチダーゼ I V 発現との関連

40

胃を原発巣とする消化管間質腫瘍のサンプルは、1972年から2005年までに国立がんセンター中央病院で外科的に切除された152症例とした。その内訳は、男性が83症例、女性が69症例であり、初診時の年齢は28歳~83歳(平均59歳)、追跡期間は4~352か月で平均117か月であった。これらの症例の切除標本のホルマリン固定パラフィン切片を用い、アビジン・ビオチン複合体 (Avidin-Biotin Complex) 法を用いる A B C 法で免疫染色を行った。一次抗体としては R&D Systems 社の DPP IV 抗体 (Anti-human Dipeptidyl Peptidase IV Antibody. Catalog number: AF1180) を用いた。免疫染色の判定は、腫瘍内に存在するマクロファージや血管内皮をインターナルコントロールとして行った。

50

## 【 0 0 3 4 】

免疫組織染色の結果を図 1 に示す。図 1 において、上段は H E 染色を示し、下段はそれぞれの症例の DPP IV 免疫組織染色（ペロシキダーゼ法）を示す。左側の 2 症例は DPP IV 発現陽性であり、紡錘形細胞にも上皮様細胞にも細胞膜と細胞質に強い染色が認められる。右側の 1 症例は DPP IV 陰性である。同一標本内の炎症細胞（点線の矢印）や血管内皮（実線の矢印）は DPP IV 陽性を示し、染色手技が適切であったと評価できる。全サンプルについての免疫組織染色の結果、152 症例中 50 症例（33%）は DPP IV 陽性であり、残り 102 症例（67%）は陰性であった。

## 【 0 0 3 5 】

次に、Kaplan-Meier 法により全生存率と無病生存率の生存曲線を作成し、Log-rank 検定により検討した。その結果を図 2 に示す。図 2 の左右に示すそれぞれのグラフにおいて、DPP IV 発現陰性群（102 症例、上側の線）と陽性群（50 症例、下側の線）の生存曲線を比較している。左側のグラフは全生存率を、右側のグラフは無病生存率を表す。いずれのグラフにおいても、DPP IV 陰性群に比べて、陽性群は統計学的な有意差をもって予後不良であることが示されている（ $p < 0.00001$  と  $p < 0.00001$ ）。

10

## 【 0 0 3 6 】

さらに、DPP IV 染色と腫瘍の臨床・病理学的パラメータとの相関関係を、フィッシャーの正確確率検定によって調べた。その結果を表 1 に示す。

## 【 0 0 3 7 】

【表 1】

表1 胃原発GIST152例の臨床・病理学的パラメータとDPP IV発現との相関関係

パラメータ	DPP IV免疫染色		P*	
	陰性 (%)	陽性 (%)		
性別				
男性	53 (34.9)	30 (19.7)	0.389	
女性	49 (32.2)	20 (13.1)		
年齢				
≤60	38 (25.0)	32 (21.1)	0.002	10
>60	64 (42.1)	18 (11.8)		
腫瘍径 (cm)				
<5.0	72 (47.4)	26 (17.1)	0.030	
≥5.0	30 (19.7)	24 (15.8)		
組織亜型				
紡錘形細胞型	92 (60.5)	44 (28.9)	0.780	
上皮細胞型	10 (6.6)	6 (3.9)		
腫瘍壊死				
なし	100 (65.8)	44 (28.9)	0.016	
あり	2 (1.3)	6 (3.9)		
核分裂数(/10HPF)				
≤5	101 (66.4)	26 (17.1)	<0.0001	20
>5	1 (0.7)	24 (15.8)		
MIB-1 指数				
<10%	100 (65.8)	29 (19.1)	<0.0001	
≥10%	2 (1.3)	21 (13.8)		
組織学的悪性度				
Grade 1	98 (64.5)	29 (19.1)	<0.0001	
Grade 2	4 (2.6)	21 (13.8)		
リスクグループ				
LG	95 (62.5)	28 (18.4)	<0.0001	30
HG	7 (4.6)	22 (14.5)		
転移の有無				
なし	100 (65.8)	30 (19.7)	<0.0001	
あり	2 (1.3)	20 (13.1)		

GIST：消化管間葉系腫瘍、

Grade 1：MIB-1指数 <30% かつ腫瘍壊死なし、

Grade 2：MIB-1指数 ≥30% あるいは腫瘍壊死あり、

リスクグループ：LG：grade 1かつ腫瘍径≤10.0cm、

HG：grade 1 かつ腫瘍径 >10.0cm、あるいはgrade 2、

\*P値はFisher's exact testで算出した。

## 【 0 0 3 8 】

表 1 において、組織学的悪性度およびリスクグループの分類にも用いられる M I B - 1 指数（増殖指数）は、標準的な方法（例えば、Hum. Pathol., Vol. 28, pp.160-165, 1997参照）によって決定されたものである。表 1 に示すように、DPP IV染色の結果は、患者年齢、腫瘍の大きさ、組織学的悪性度およびリスクグループとの間で有意な相関関係が認められた。

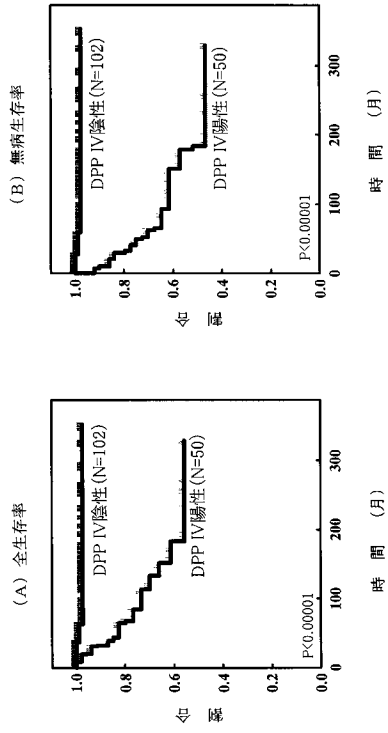
## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 0 3 9 】

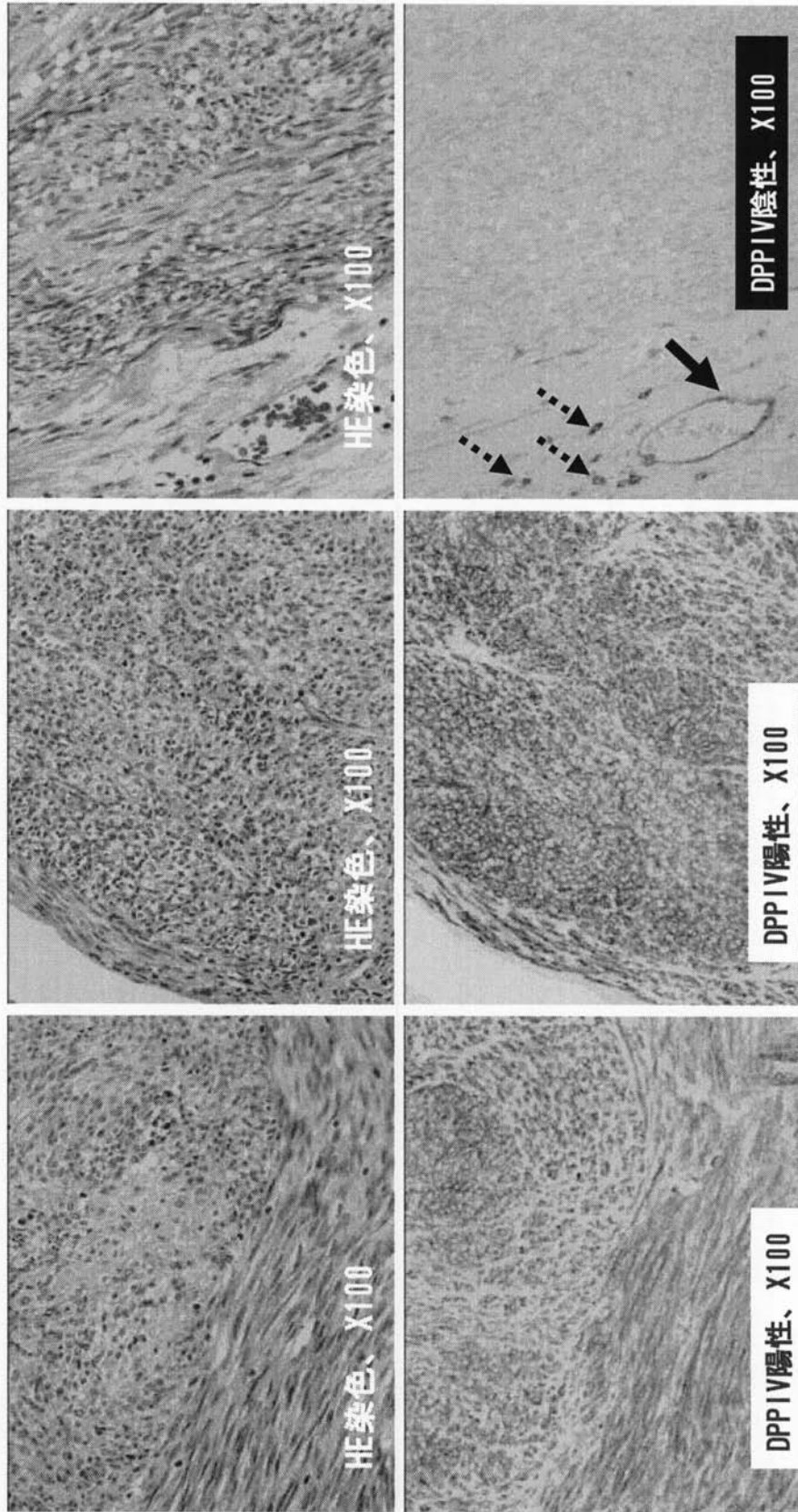
【 図 1 】 図 1 は、胃を原発巣とする消化管間質腫瘍におけるジペプチジルペプチダーゼ I V の発現を示す顕微鏡写真である。

【 図 2 】 図 2 は、ジペプチジルペプチダーゼ I V の発現と胃を原発巣とする消化管間質腫瘍の患者の生命予後との関係を示す図である。

【 図 2 】



【 図 1 】



【 配列表 】

[2009011249000001.app](#)

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)	
G 0 1 N	33/573 (2006.01)	G 0 1 N	33/573	A	4 C 0 8 6
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00		
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04		
A 6 1 K	31/7088 (2006.01)	A 6 1 K	31/7088		
A 6 1 K	31/7105 (2006.01)	A 6 1 K	31/7105		
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	D	
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	H	
		A 6 1 K	48/00		

(72)発明者 山 口 洋  
東京都中央区築地5 - 1 - 1 国立がんセンター研究所内

(72)発明者 本 田 一 文  
東京都中央区築地5 - 1 - 1 国立がんセンター研究所内

(72)発明者 市 川 仁  
東京都中央区築地5 - 1 - 1 国立がんセンター研究所内

(72)発明者 川 井 章  
東京都中央区築地5 - 1 - 1 国立がんセンター中央病院内

(72)発明者 廣 橋 説 雄  
東京都中央区築地5 - 1 - 1 国立がんセンター内

F ターム(参考) 2G045 AA26 BA14 BB25 DA14 DA20 DA36 DA78 FB03  
4B024 AA01 AA12 CA01 CA12 DA02 GA11 HA08 HA12 HA17  
4B063 QA01 QA18 QA19 QQ02 QQ08 QQ42 QQ53 QR08 QR32 QR36  
QR42 QR50 QR55 QR62 QR72 QR77 QS25 QS28 QS34 QS36  
QX02  
4C084 AA13 AA17 NA14 ZB26  
4C085 AA13 AA14 BB11 CC22 CC23 EE01  
4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 NA14 ZB26

专利名称(译)	原发性胃癌胃肠道间质瘤恶变的诊断方法		
公开(公告)号	<a href="#">JP2009011249A</a>	公开(公告)日	2009-01-22
申请号	JP2007177522	申请日	2007-07-05
[标]申请(专利权)人(译)	NAT癌症CENT		
申请(专利权)人(译)	日本健康科学基金会		
[标]发明人	山田哲司 山口洋 本田一文 市川仁 川井章 廣橋説雄		
发明人	山田 哲 司 山 口 洋 本 田 一 文 市 川 仁 川 井 章 廣 橋 説 雄		
IPC分类号	C12Q1/68 C12N15/09 G01N33/48 G01N33/53 G01N33/574 G01N33/573 A61K45/00 A61P35/00 A61P43/00 A61P35/04 A61K31/7088 A61K31/7105 A61K39/395 A61K48/00		
CPC分类号	A61P35/00 A61P35/04 A61P43/00 G01N33/57446 G01N2333/948		
FI分类号	C12Q1/68.ZNA.A C12N15/00.A G01N33/48.P G01N33/53.Y G01N33/574.D G01N33/573.A A61K45/00 A61P35/00 A61P43/00.111 A61P35/04 A61K31/7088 A61K31/7105 A61K39/395.D A61K39/395.H A61K48/00 C12N15/00.G C12Q1/68.AZN.A		
F-TERM分类号	2G045/AA26 2G045/BA14 2G045/BB25 2G045/DA14 2G045/DA20 2G045/DA36 2G045/DA78 2G045 /FB03 4B024/AA01 4B024/AA12 4B024/CA01 4B024/CA12 4B024/DA02 4B024/GA11 4B024/HA08 4B024/HA12 4B024/HA17 4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ08 4B063 /QQ42 4B063/QQ53 4B063/QR08 4B063/QR32 4B063/QR36 4B063/QR42 4B063/QR50 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QR72 4B063/QR77 4B063/QS25 4B063/QS28 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063 /QX02 4C084/AA13 4C084/AA17 4C084/NA14 4C084/ZB26 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/BB11 4C085/CC22 4C085/CC23 4C085/EE01 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/EA16 4C086/MA01 4C086 /MA04 4C086/NA14 4C086/ZB26		
代理人(译)	耀希达凯贤治 中村KoTakashi		
其他公开文献	JP5119546B2		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

要解决的问题：提供一种判断原发性胃胃肠道间质瘤恶变的方法。 解决方案：这种判断以胃作为原发性肿瘤的胃肠道间质瘤是否为恶性的方法包括：(a) 胃肠道间质瘤确定二肽基肽酶IV基因是否表达，和(b) 在步骤(a)中表达二肽基肽酶IV基因时确定肿瘤是恶性的包括过程的过程。 【选择图】无

(A) 全生存率

