金沢大学がん進展制御研究所共同研究成果報告書

平成２４年４月２５日提出

対象研究テーマ：ヒト消化器・呼吸器がんの分子病態の解明と臨床応用

研　究　期　間：2011 年 4 月 1 日～2012 年 3 月 31 日
研　究　題　目：大腸がん個別化医療のためのバイオマーカー探索

研 究 代 表 者：金沢医科大学一般・消化器外科学　教授　小坂健夫

研究成果の概要：
大腸がん症例を対象に、がん関連遺伝子の異常を多角的に検索した。得られた遺伝子特性と大腸がんの臨床病理学的諸因子と対比した。大腸がん患者 500 例を対象として microsatellite instability (MSI) と CpG island methylator phenotype (CIMP)の両表現型の解析分類および K-ras と B-raf 遺伝子の変異を解析した。その結果、本邦の大腸がん症例では MSI および CIMP 表現型を示すがんは､海外からの報告と同様に複数の分子病理学的特徴を示すことが明らかになった。右側結腸では MSI および CIMP の表現型を示すがんの頻度は高く、臨床応用を目的に、予後や治療感受性との関連などをさらに検討する価値があると考えられた。

研究分野：腫瘍外科学，分子腫瘍学
キーワード：大腸がん、バイオマーカー

１．研究開始当初の背景
近年、進行・再発大腸がん薬物治療の奏効率と安全性は向上してきているが、いまだに無効例や治療不耐例を経験する。この化学療法の効果および有害事象の不均一性を克服すること、すなわち大腸がんの薬物治療を個別化することが実地臨床では求められつつある。本邦の大腸がん治療ガイドラインで推奨される薬剤のうち capecitabine に対する dihydropyrimidine dehydrogenase 欠失、cetuximab や panitumumab に対する epidermal growth factor receptor 発現と K-ras 変異､irinotecan に対する uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1 遺伝子多型などが有効なバイオマーカーとされている。これらのバイオマーカーは実臨床で用いられているものの、症例によっては当該薬剤の効果が不充分であったり、重篤な有害事象が発生したりすることがまれでない。また、これらのバイオマーカーのほとんどは海外で実施された臨床試験から見出されたものであり、本邦の大腸がんの特性や治療効果・有害事象の予測を必ずしも反映するものではない。

２．研究の目的
本研究では、大腸がん切除標本から組織検体を収集し、がん関連遺伝子や分子の異常をジェネティック・エピジェネティックな側面から多角的に検索を行う。そして、得られる遺伝子・分子特性と大腸がんの臨床病理学的諸因子や標準的な薬物治療にともなう臨床情報を対比することにより、本邦における大腸がん個別化医療のためのバイオマーカーを探索することをおもな目的とする。

３．研究の方法
金沢大学がん進展制御研究所がん組織バンクに集積されている組織検体のうち 500 例の大腸がん組織より DNA を調整し、K-ras, B-raf の遺伝子変異および IGF2, CACNA1G, NEUROG1, RUNX3, SOCS1 のプロモーターメチル化を検出、測定した。また、5 つの異なる microsatellite locus marker の解析により microsatellite instability (MSI) と MS stability (MSS) の表現型を判定した。これらの解析結果と大腸がんの臨床病理学的諸因子との関連を統計学的に比較検討した。

４．研究成果
解析したプロモーターメチル化から CpG island methylator phenotype (CIMP) を判定した。MSI と CIMP の表現型の有無により大腸がんは 4 群に分類され、CIMP+/MSI、CIMP+/MSS、CIMP-/MSI、CIMP-/MSS はそれぞれ 19 例 (3.8%)、27 例 (5.4%)、16 例 (3.2%)、438 例 (87.6 %) であった。K-ras 変異は 166 例 (33.2%)、B-raf 変異は 45 例 (9%) に認めた。CIMP+/MSI 群では K-ras はすべて野生型であった。一方、B-raf は CIMP+/MSI 群の全例と CIMP+/MSS 群の 12 例 (44.4%) に変異を認めた。このように、大腸がんの表現型と遺伝子変異型は強く相関した。
腫瘍の発生部位別に検討すると、CIMP+/MSI 群と CIMP+/MSS 群が右側結腸に高頻度に発生し、左側結腸がんではこれらの遺伝子型を

示す腫瘍は 5%以下であった。一方、CIMP-/MSI 群と CIMP-/MSS 群は左側結腸に高頻度に発生していた。大腸がんの組織型別に検討した結果、CIMP+/MSI 群では分化度の低い腫瘍を多く認めた。今回検討した遺伝子異常の頻度は大腸がん症例の性別、腫瘍深達度、あるいはリンパ節転移の有無とは有意な相関は認められなかった。

以上の結果から、本邦の大腸がん症例では MSI および CIMP 表現型を示すがんは、海外からの報告と同様に複数の分子病理学的特徴を示すことが明らかになった。右側結腸では MSI および CIMP の表現型を示すがんの頻度は高く、臨床応用を目的に、予後や治療感受性との関連などをさらに検討する価値があると考えられた。

５．主な発表論文等
（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計７件）

(杉山　貢), 國崎主税, 加藤広行, 今田敏夫, 島田英昭, 平田公一, 小坂健夫, 吉田　昌, 北島政樹, 愛甲　孝：胃切除後の骨代謝障害に対するアレンドロネートの有用性の検討，日消外会誌，44:361-373，2011.

上田順彦, 澤　敏治, 小坂健夫：左葉型肝内胆管癌のリンパ節転移様式および郭清の意義，金医大誌，36:19-24，2011.

上田順彦, 澤　敏治, 小坂健夫：肝門部胆管癌の外科的治療成績向上のための課題，金医大誌，36:77-82，2011.

M.Noguchi, M.Inokuchi, Y.Ohno, M.Yokoi-Noguchi, Y.Nakano, T.Kosaka : Oncological and cosmetic outcome in breast cancer patients undergoing "moving window" operation , Breast Cancer Res. Treat. , 129:849-856，2011.

(藤村　隆), 木下　淳, 尾山勝信, 伏田幸夫, 太田哲生, 木南伸一：ラジオアイソトープ（RI）・色素併用法による胃癌センチネルリンパ節生検手技と臨床応用, 手術, 65:433-440, 2011.

Mi.Noguchi, Ma.Noguchi, Y.Nakano, Y.Ohno, T.Kosaka : Axillary reverse mapping using a fluorescence imaging system in breast cancer, J. Surg. Oncol., 105:229-234，2012.

Ma.Noguchi, Y.Nakano, Mi.Noguchi, Y.Ohno, T.Kosaka : Local therapy and survival in breast cancer with distant metastases, Breast Cancer., 105:104-110，2012.

〔学会発表〕（計１２件）

T. Kosaka, D. Kaida, T. Ohnishi, Y. Tomita, Y. Ohno, M. Noguchi, H. Funaki, S. Kinami, K. Omote, Y. Nakano, N. Ueda, M. Noguchi.: S-1 and cisplatin regimen followed by conversion gastrectomy for borderline resectable AGC. 9th International gastric cancer congress 2011 年 4 月、Seoul

島崎猛夫，石垣靖人，高田尊信，中村有香，川上和彦，上田順彦，小坂健夫，源　利成，友杉直久，元雄良治　ゲムシタビン単剤療法の壁への挑戦: 新規標的分子の同定と膵癌化学療法への展望　第 42 回日本膵臓学会大会、2011 年 7 月、弘前

木南伸一，表　和彦，甲斐田大資，大西敏雄，大野由夏子，富田泰斗，野口美樹，舟木　洋，上田順彦，中野泰治，小坂健夫．：ICG蛍光法による胃癌センチネルリンパ節生検を指標とした、腹腔鏡下機能温存胃癌根治手術．第 73 回日本臨床外科学会総会、2011 年 11 月、東京

島崎猛夫，石垣靖人，高田尊信，中村有香，川上和之，舟木　洋，上田順彦，小坂健夫，友杉直久，源 利成，元雄良治．膵癌細胞におけるgemcitabine誘導性EMTに関連する新規分子の同定．第 22 回日本消化器癌発生学会、2011 年 11 月、佐賀

上田順彦，中野達夫，高仲　強，小坂健夫．：進行・再発膵癌に対する定位放射線を用いた化学放射線療法の有用性．第 42 回日本膵臓学会大会、2011 年 7 月、弘前

小坂健夫，甲斐田大資，大西敏雄，大野由夏子，富田泰斗，野口美樹，舟木　洋，木南伸一，表　和彦，中野泰治，上田順彦．：治癒切除境界進行胃癌に対するSP療法の有用性とConversion Gastrectomy．JDDW2011、第 9 回日本消化器外科学会大会、2011 年 10 月、福岡

小坂健夫，甲斐田大資，大野由夏子，大西敏雄，富田泰斗，野口美樹，舟木　洋，木南伸一，表　和彦，中野泰治，上田順彦．：治癒切除境界の進行胃癌に対するSP療法と胃切除はNAC後の胃切除およびConversion胃切除のいずれにおいても安全で有用である．第 73 回日本臨床外科学会総会、2011 年 11 月、東京

富田泰斗，小坂健夫．：高度進行直腸癌に伴うDICにCetuximabが著効した一例．第 66 回日本大腸肛門病学会学術集会、2011 年 11 月、東京

富田泰斗．：大腸がん個別化療への応用に向けたジェネティック・エピジェネティック解析．第 23 回臨床外科フォーラム、2011 年 11 月、金沢

上田順彦，甲斐田大資，大西敏雄，富田泰斗，大野由夏子，野口美樹，舟木　洋，木南伸一，表　和彦，中野泰治，小坂健夫．：化学放射線療法施行後切除した進行膵体尾部癌の 1 例．第 122 回北陸肝胆膵勉強会･年度末大会､2011 月 12 月、金沢

小坂健夫，甲斐田大資,大野由夏子，大西敏雄，富田泰斗，野口美樹，舟木　洋，木南伸一，表和彦，中野泰治，上田順彦．：腹腔内遊離がん細胞診断の意義と問題点，第 76 回大腸癌研究会、2012 年 1 月、宇都宮

小坂健夫，甲斐田大資,大野由夏子，大西敏雄，富田泰斗，野口美樹，舟木　洋，木南伸一，表和彦，中野泰治，上田順彦．：胃癌に対するS-1を含む化学療法の効果と有害事象の予測．第 84 回日本胃癌学会総会、2012 年 2 月、大阪

〔図書〕（計０件）

〔産業財産権〕
○出願状況（計０件）

○取得状況（計０件）

〔その他〕
なし

６．研究組織
(1)研究代表者
金沢医科大学一般・消化器外科学・教授
小坂健夫

(2)研究分担者
金沢医科大学一般・消化器外科学・准教授
表 和彦
金沢医科大学一般・消化器外科学・准教授
木南伸一
金沢医科大学一般・消化器外科学・大学院
大西敏雄
金沢医科大学一般・消化器外科学・大学院
富田泰斗

(3)本研究所担当者
腫瘍制御・教授　源 利成
腫瘍制御・准教授　川上和之