

令和元年9月3日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10557

研究課題名(和文) 直腸癌術前化学放射線療法の効果予測マーカーとしての血清中microRNA解析

研究課題名(英文) Identification of serum microRNA as novel response predictor of preoperative CRT for locally advanced recta cancer

研究代表者

日吉 幸晴 (HIYOSHI, Yukiharu)

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30573612

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：直腸癌術前化学放射線療法(CRT)の効果予測マーカーとしての血清中microRNA(miRNA)の有用性を検討した。がん研有明病院で術前CRT後に手術を行った下部直腸癌症例の血清中miRNAを解析し、CRT効果の予測マーカーを同定した。18種類のmiRNAの発現をreal-time PCRによって解析し、血清中miR-143の発現がCRT効果と相関していることを同定した。この研究成果はOncotarget誌に掲載された(Oncotarget 2017;8(45):79201-79211)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

直腸癌術前CRTの効果予測マーカーに関する過去の報告はまだ少ない。本研究では、近年消化器癌のバイオマーカーとして注目されている血清中miRNAが直腸癌術前CRTの効果予測マーカーになりうるかどうかを検討した。単一施設で症例数の少ない検討であり、本研究の結果が即臨床に応用されるものではないが、直腸癌CRTの新規効果予測マーカーを同定できたことは学術的に重要であると考えられる。今後、症例数を増やして網羅的な解析を行っていきたい。

研究成果の概要(英文)：Recently, several circulating miRNAs have been reported as promising, minimally invasive biomarkers for the diagnosis or prediction of the prognosis in various types of cancer. However, the utility of circulating miRNAs as predictive markers of the cancer response to neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) for locally advanced rectal cancer is still unclear. To identify circulating serum miRNAs useful for predicting a pathological good response to nCRT, total 18 serum miRNAs of interest were analyzed by real-time polymerase chain reaction in 94 rectal cancer patients treated with nCRT and surgery. Of the 18 serum miRNAs, only the serum level of miR-143 was identified significantly associated with a pathological response to nCRT in 94 patients; the serum miR-143 level was significantly lower in nCRT-responders than in non-responders. The circulating serum miR-143 level may be a novel, non-invasive predictive marker of a response to nCRT in locally advanced rectal cancer patients.

研究分野：消化器癌におけるnon-coding RNA研究

キーワード：直腸癌 化学放射線療法 効果予測 microRNA miR-143 血清

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

下部進行直腸癌は大腸癌の中でも最も治療困難であり、治療成績を向上させるための術前化学放射線療法(CRT) が標準治療として施行されているが、その効果を予測するバイオマーカーの研究は未だ不十分である。

### 2. 研究の目的

本研究は、血清中 miRNA の網羅的解析によって、下部進行直腸癌患者に対する術前 CRT の新規効果予測バイオマーカーを探索することを目的とする。

### 3. 研究の方法

がん研有明病院で術前 CRT 後に手術を行った下部直腸癌症例 94 例から回収した CRT 前の血清サンプルを用い、total RNA を抽出した。切除検体で直腸癌の病理学的評価による CRT 効果判定を行い、pathological complete response: pCR と near-pCR が得られた 21 例を効果良好群、残りの 73 例を効果不良群とした。これまでに大腸癌患者の組織と血清中で特異的に発現していると報告されている miRNA、あるいは大腸癌の発育進展に関わっていると報告されている 18 種類の miRNA を過去の文献報告からピックアップした。94 例の血清中における 18 種類の miRNA の発現を real-time PCR によって解析し、CRT 効果との相関を検討した。

### 4. 研究成果

18 種類のうち、血清中 miR-143 の発現が CRT 効果と相関していることを同定した。他の臨床病理学的因子に関しても、CRT 効果との相関を検討したが、有意な相関はみられず、血清 miR-143 のみが CRT 効果予測マーカーとして有用であると考えられた。この研究成果を Oncotarget 誌 (2017) に報告した (図 1, 表 1)。

図 1: 直腸癌術前 CRT の responder では治療前血清 miR-143 が有意に低値であった

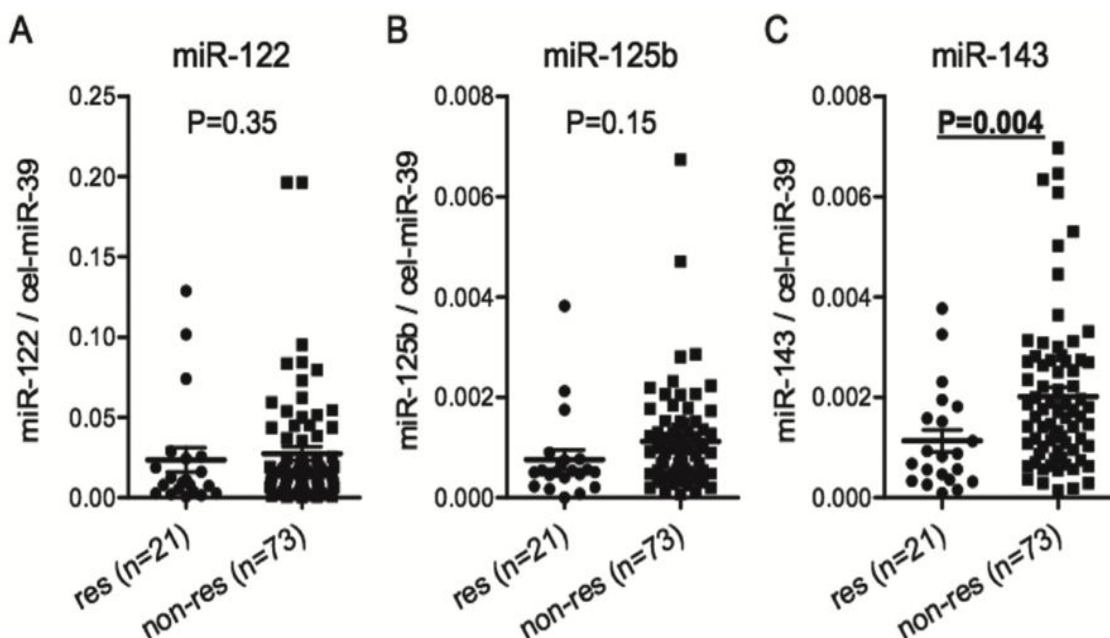


表 1：血清 miR-143 は直腸癌術前 CRT の独立効果予測因子であった

**Table 2: Factors associated with pathological response to preoperative CRT**

Factor		Responder (n = 21)	Non- responder (n = 73)	P-value	Multivariate analysis	
					HR (95% CI)	P-value
Age (years)	≤ 60/> 61	7/14	39/34	0.105	1.831 (0.617–5.438)	0.276
Gender	Male/Female	14/7	49/24	0.969		
AV-tumor distance (mm)	≤ 40/> 41	13/8	38/35	0.425		
Tumor size (mm) <sup>1</sup>	≤40/>40	12/9	44/27	0.690		
Histological type	well, mod, pap/por	20/1	72/1	0.399		
CEA	negative/positive	17/4	52/21	0.576		
CA19-9	negative/positive	21/0	67/6	0.332		
KRAS <sup>2</sup>	wild type/mutant	10/9	42/31	0.701		
cT <sup>3,4</sup>	2, 3/4	21/0	65/8	0.192		
cN <sup>3</sup>	0/1, 2	11/10	32/41	0.488		
CRT-ope (days)	≤ 50/> 51	14/7	42/31	0.452		
Serum miR-143 <sup>5</sup>	low/high	13/8	15/58	< 0.001	0.173 (0.060–0.500)	0.001

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Hiyoshi Y, Akiyoshi T, Inoue R, et al. Serum miR-143 levels predict the pathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Oncotarget* 2017; 8(45):79201-79211. doi.org/10.18632/oncotarget.16760 (査読あり)

〔学会発表〕(計 3 件)

日吉幸晴、秋吉高志、長寿寿矢、小西 毅、藤本佳也、長山 聡、福長洋介、上野雅資：直腸癌術前 CRT 症例における血清 microRNA 解析、第 87 回大腸癌研究会、2017

Yukiharu Hiyoshi, Takashi Akiyoshi: Serum microRNAs as a predictive marker for pathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer patients

European Society of Coloproctology (国際学会) Milan, Italy 2016

日吉幸晴、秋吉高志、徳永竜馬、市原明子、牛込 創、鈴木紳祐、南 宏典、宮成 淳、村橋 賢、福岡宏倫、武田泰裕、三城 弥範、小倉淳司、長寿寿矢、小西 毅、藤本佳也、長山 聡、福長洋介、上野雅資：直腸癌術前 CRT における効果予測マーカーとしての血清 miR-143 の有用性、第 117 回日本外科学会定期学術集会、2017

## 6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：秋吉 高志

ローマ字氏名：AKIYOSHI Takashi

所属研究機関名：公益財団法人がん研究会

部局名：有明病院 消化器外科

職名：医長

研究者番号(8桁): 50625598

(2)研究協力者

研究協力者氏名：なし

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。