

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 6 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08413

研究課題名(和文) DNA相同組み替え修復遺伝子異常を有する膵癌をターゲットとした個別化医療の開発

研究課題名(英文) Development of precision medicine for patients with pancreatic cancer who harbor homologous recombinant repair genes

研究代表者

金井 雅史 (KANAI, MASASHI)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：70432416

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)：膵癌症例においてBRCAを含む相同修復組み換え遺伝子(以後HRR関連遺伝子)変異がオキサリプラチンレジメンの治療効果と相関するかを検討すべく、多施設共同前向き観察研究を計画・実施した。8つのHRR関連遺伝子を網羅したがん遺伝子パネルを新たに設計、このパネルを用いて膵癌組織のゲノム解析をCLIA認証を受けた検査室で行い、このゲノム情報とオキサリプラチンに対する治療効果について調査する前向きコホート観察研究を計画・実施、目標の40症例の登録を完了した。シーケンス結果が得られた39例中、HRR関連遺伝子に機能低下を伴う変異を9症例(23%)に認めた。1年間の観察期間を経て最終解析を行う予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2019年よりがん遺伝子パネル検査が保険承認され、国内におけるゲノム医療も本格化している。膵癌においてもゲノム情報に基づく個別化医療開発が活発化しており、生殖細胞レベルでBRCA変異を有する膵癌に対するPARP阻害薬の維持療法の有用性が第Ⅲ相臨床試験で証明され、海外では実地臨床に導入されている。本研究は体細胞レベルでのBRCAを含む相同修復組み換え遺伝子異常と白金製剤であるオキサリプラチンの効果を前向きに調べた初めての臨床試験であり、その成果は膵癌の個別化医療推進に寄与するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We aimed to evaluate the association between homologous recombinant repair (HRR) gene mutations and the efficacy of oxaliplatin-based chemotherapy in patients with pancreatic cancer. We designed a new gene panel comprising 8 HRR related genes (ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D) and 27 cancer related genes. Gene panel test was run by the CLIA certified laboratory. We launched a prospective observational study to evaluate the association between HRR gene mutations and the efficacy of oxaliplatin-based chemotherapy in patients with pancreatic cancer from May 2018 after the approval of institutional review board. We completed the enrollment of 40 patients in March 2020. Among 40 patients, only one patient failed the sequencing due to the lack of DNA. Loss of function mutations in HRR related genes were detected in 9 patients out of 39 (23%). After one-year observational period, we plan to perform the final analysis.

研究分野：腫瘍内科

キーワード：膵がん ゲノム医療 BRCA 相同修復組み換え遺伝子 個別化医療

### 1. 研究開始当初の背景

生殖細胞レベルの BRCA1/2 変異は家族性膵癌の原因遺伝子の一つとして知られている。BRCA1/2 は DNA 相同組み替え修復(HRR)関連遺伝子に分類され、BRCA 以外にも *ATM*, *ATR*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C* などが存在する。卵巣癌や乳癌においては、生殖細胞系もしくは体細胞系列の HRR 関連遺伝子変異が白金製剤の感受性と相関することが報告されている。膵癌では、症例報告や小規模の後ろ向き研究において、白金製剤の使用が生殖細胞系における BRCA1/2 陽性患者の生存期間を延長したと報告されている。我々も HRR 関連遺伝子異常と白金製剤であるオキサリプラチンレジメンに対する有効性に対する後ろ向き研究を行い、HRR 関連遺伝子異常がオキサリプラチンの奏効と相関する可能性があることを報告している (Kondo et al., *Oncotarget* 2017)。下図に示すようにオキサリレジメンである FOLFIRINOX の長期生存者 3 例とも HRR 関連遺伝子異常を保有していた。このことから HRR 関連遺伝子異常を有する膵癌に対してはオキサリプラチンレジメンの効果も期待されるが、前向き観察研究での報告はまだない。

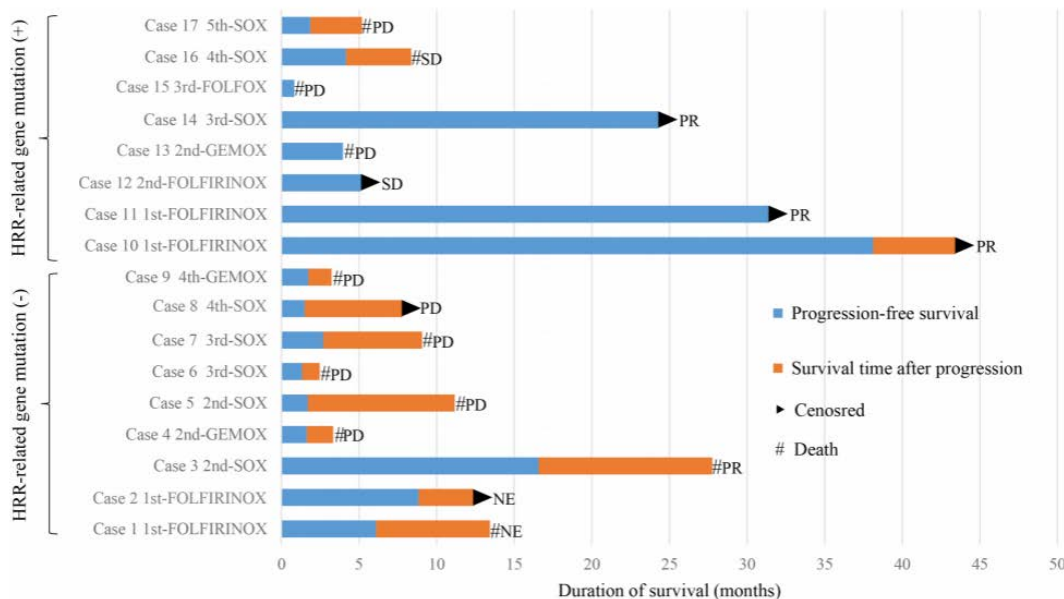


Figure 2: Progression-free survival, survival time after progression, and the response of individual patients who received oxaliplatin-based chemotherapy.

### 2. 研究の目的

膵癌における HRR 関連遺伝子変異とオキサリプラチンレジメンの治療効果の相関について前向き観察研究にて検討を行う。

### 3. 研究の方法

8つの HRR 関連遺伝子 (*ATM*, *ATR*, *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*) と 27 のがん関連遺伝子を網羅したがん遺伝子パネルを新たに設計 (下図)、このパネルを用いて膵癌組織のゲノム解析を CLIA 認証を受けた検査室で行い、そこで得られたゲノム情報とオキサリレジメンに対する治療効果について調査する「切除不能・再発膵癌を対象とした相同組み換え修復関連遺伝子変異を含む遺伝子検査を用いた前向きコホート研究」を計画、倫理委員会の承認を得て 2018 年 5 月より登録を開始した。

今回用いたがん遺伝子パネル (35 遺伝子)

<i>AKT1</i>	<i>AKT2</i>	<i>AKT3</i>	<i>ALK</i>	<i>APC</i>	<i>ATM</i>	<i>ATR</i>
<i>BRAF</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>CDK4</i>	<i>CDK6</i>	<i>EGFR</i>	<i>ERBB2</i>
<i>FGFR1</i>	<i>FGFR2</i>	<i>FGFR3</i>	<i>FLT1</i>	<i>FLT4</i>	<i>KDR</i>	<i>KIT</i>
<i>KRAS</i>	<i>MET</i>	<i>NRAS</i>	<i>PALB2</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>PTEN</i>	<i>RAD51B</i>
<i>RAD51C</i>	<i>RAD51D</i>	<i>RET</i>	<i>ROS1</i>	<i>TP53</i>	<i>TSC1</i>	<i>TSC2</i>

### 4. 研究成果

本学を含め 5 施設が参加 (京都大学医学部附属病院、京都桂病院、京都医療センター、北野病院、西神戸医療センター)、2020 年 3 月に目標の 40 症例の登録が完了した。膵癌組織は間質が多いため、がん遺伝子パネル検査に必要とされる腫瘍含有割合 20%に満たないものが 24 例 (61%) 存在した。今回開発したパネルは Amplicon-seq を採用しており、DNA を

ダイレクトに遺伝子特異的プライマーを用いて増幅し、ライブラリ作製を行うため、微小検体の解析において利点を有する。このため、DNA 不足でシーケンス不成功に終わった 1 例を除き、全例でシーケンス結果が得られた。既報と同じく KRAS 変異は 9 割の症例で検出されている。これらの結果を以下の表にまとめた。39 症例中、HRR 関連遺伝子に機能低下を伴う変異を 9 症例 (23%) に認めている。1 年間の観察期間を経て 2021 年 3 月に最終解析を行う予定である

	DNA 量 (ng) 中央値 (範囲)	平均 depth 中央値 (範囲)	腫瘍含有割合 (%)	KRAS 陽性例
生検検体 (n = 20)	143 (12-2211)	1849 (1173-5463)	10 (0-60)	18 (90%)
手術検体 (n = 19)	1809 (334-4803)	1855 (1230-3008)	15 (3-100)	17 (89%)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kondo Tomohiro, Kanai Masashi, Kou Tadayuki, Sakuma Tomohiro, Mochizuki Hiroaki, Kamada Mayumi, Nakatsui Masahiko, Uza Norimitsu, Kodama Yuzo, Masui Toshihiko, Takaori Kyoichi, Matsumoto Shigemi, Miyake Hidehiko, Okuno Yasushi, Muto Manabu	4. 巻 9
2. 論文標題 Association between homologous recombination repair gene mutations and response to oxaliplatin in pancreatic cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 19817-19825
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24865	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 2件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 金井雅史、高忠之、松本繁巳、武藤学
2. 発表標題 がん関連遺伝子パネル (OncoPrime™) を用いたprecision medicine
3. 学会等名 第3回日本産科婦人科遺伝診療学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masashi Kanai
2. 発表標題 Association between homologous recombination repair gene mutations and response to oxaliplatin in pancreatic cancer
3. 学会等名 50th Annual Scientific Meeting of American Pancreatic Association (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 金井 雅史	4. 発行年 2019年
2. 出版社 肝と膵	5. 総ページ数 4
3. 書名 がん遺伝子パネル検査とは 胆道癌・膵癌への期待	

〔産業財産権〕

[ その他 ]

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	近藤 知大  (Kondo Tomohiro)	京都大学医学部附属病院・腫瘍内科  (14301)	
研究協力者	山口 大介  (Yamaguchi Daisuke)		
研究協力者	宇良 敬  (Ura Takashi)		
研究協力者	八隅 秀二郎  (Yazumi Shujiro)		
研究協力者	井谷 智尚  (Itani Tomohisa)		
研究協力者	石川 秀樹  (Ishikawa Hideki)		