様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　２ 年　 ９ 月 １２ 日現在

機関番号：７２６９６
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2017～2019
課題番号：１７Ｋ１６５８６

研究課題名（和文）大腸癌肝転移の新たなバイオマーカーとしてのMICA遺伝子多型の意義の検討

研究課題名（英文）Significance of germline MICA polymorphism in patients with colorectal liver metastases

研究代表者
進藤　潤一（Shindoh, Junichi）

（財）沖中記念成人病研究所・その他部局等・研究員

研究者番号：９０７０１０３７

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では肝転移を有する大腸癌症例における予後予測因子としてMICA遺伝子に注目した検討を行った。大腸癌のMICA遺伝子型は腫瘍に特有のものではなく、患者自身の遺伝子をそのまま受け継いだものであり、そのタイプによって大腸癌肝転移切除後の予後が大きく異なることが示された。特定のMICA遺伝子型を有する患者では、MICAタンパクの血中濃度が高く、腫瘍免疫に関与するリンパ球の比率が高いことから、患者自身の遺伝学的背景が、がんに対する免疫応答に違いをもたらしている可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
癌の生物学的悪性度は腫瘍の遺伝学的背景に影響されると考えられ、ゲノム情報に基づいた”precision medicine”の確立が注目されている。我々は次世代シーケンサーを用いた遺伝子の網羅的解析により、大腸癌肝転移の新しいバイオマーカー候補としてMICA遺伝子を同定し、それが治療予後と強い相関を示すことを明らかにしてきた。腫瘍のMICA遺伝子多型は腫瘍特有のものではなく、患者そのものの遺伝子を引き継いだものであり、この結果は大腸癌の治療予後が患者自身の遺伝学的背景に多分な影響を受けていることを示す重要な知見である。

研究成果の概要（英文）：This study sought to investigate the influence of germline MICA polymorphism on the survival outcomes of patients with colorectal liver metastases. Analyses of 171 patients revealed that MICA A5.1 variant was significantly associated with better recurrence-free survival after surgery. Exploratory analyses revealed that MICA polymorphism was correlated with serum MICA concentration and value of inflammatory markers includeing neutrophil-lymphocyte ratio, suggesting that genetic background of patients may influence on the clinical outcomes of patients with colorectal liver metastases.

研究分野：消化器外科学

キーワード：大腸癌　肝転移　化学療法　バイオマーカー　MICA

※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。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

癌の生物学的悪性度や治療への応答性は腫瘍の genetic profile に影響されると考えられ、ゲノム情報に基づいた”precision medicine”の確立が注目されている。大腸癌分野では抗 EGFR 抗体薬である cetuximab や panutumumab が使用されるようになり、その高い奏効率が報告されているが、細胞内シグナル伝達に関わる RAS タンパク遺伝子に変異が存在するとこれらの効果が全く期待できないことも知られている。こうした癌の遺伝子変異は、薬剤感受性のみならず大腸癌そのものの腫瘍学的な悪性度とも相関することが明らかとなってきており、genetic profile に基づいた化学療法の効果予測、予後予測は、進行大腸癌の治療選択において今後重要な位置を占めると考えられる。

肝臓は大腸癌の遠隔転移として最も多い部位であり、大腸癌の発見時に同時性肝転移を有する症例は 20-25%、経過中に肝転移を認める症例は 35-55%と報告されている。同時性肝転移を有する症例の 85%は初診時に切除不能と判断されているのが実情ではあるが、化学療法によって腫瘍の縮小が得られ、切除可能となる症例が少なからず認められる。そのような症例に根治的切除が行えた場合、化学療法単独での治療と比較して大きな予後改善があることが知られており、積極的な外科的介入の意義がある。過去のランダム化比較試験のメタアナリシスでは、切除不能な大腸癌肝転移が化学療法により切除に conversion できる割合は化学療法の奏効率と強く相関することが報告されている。切除不能大腸癌肝転移の患者で化学療法の奏功率が予測できるのならば、特に奏効が期待できる患者グループを将来的な肝切除の可能性を見据え、過剰な治療による肝障害のリスクを回避しつつ、適切なレジメンで管理することが可能となる。

我々のグループでは次世代シーケンサーを用いた遺伝子の網羅的解析により、大腸癌肝転移の新しいバイオマーカー候補として MICA 遺伝子を同定し、その遺伝子多型が化学療法へのレスポンスや切除後の予後を予測する強い因子であることを明らかにしてきた。MICA 遺伝子は class I 抗原の一種であり通常組織では不活化された状態にあるが、ストレスを受けた組織や腫瘍組織においてはこれが活性化し、免疫監視機構のターゲットとなることが知られている。我々の検討では大腸癌肝転移に認められる MICA 遺伝子型と患者自身のもつ MICA 遺伝子型の一致率は 96.8%ときわめて高く、これは大腸癌の治療経過や予後が、患者自身が本来持っている遺伝子型に多分な影響を受けていることを示唆する非常に重要な結果である。しかし、これらの結果の validation はまだ十分とは言えず、特定の薬剤への感受性との相関の可能性に関しても詳細は依然不明である。

２．研究の目的

以上の背景を鑑み本研究では、MICA 遺伝子多型が大腸癌肝転移の治療応答性や予後の差の予測因子となることを検証し、バイオマーカーとしての意義を確認するとともに、そうした予後の差を生み出す機序を探ることを目的とした。

３．研究の方法

(1) MICA 遺伝子多型の腫瘍学的特徴の解析

200 例を目標として症例集積を行い、正常肝組織・主要組織双方の MICA 遺伝子多型を解析し、それらの一致率を確認するとともに、患者の MICA 多型（正常肝組織から決定された MICA 遺伝子多型）と大腸癌肝転移の切除後の予後との相関を、全生存率(OS)、無再発生存率(RFS)、治療介入成功期間(TSF)の３点について検討を行った。

(2) 血清 MICA 濃度と MICA 多型の相関並びに、化学療法に対する応答性の解析

前向き症例 50 例を目標に血清中の MICA 濃度を計測し、MICA 多型との相関を調査するとともに、化学療法に対する応答性との関連を検討した。

(3) MICA 多型が大腸癌肝転移の予後の差をもたらす機序に関する検討

病理組織学的ならびに血液学的データをもとに、MICA 多型が予後の差を生み出す機序について、探索的な検討を行った。

４．研究成果

(1) MICA 遺伝子多型の腫瘍学的特徴の解析

研究組織にて 2010 年から 2018 年に根治的初回切除を行った大腸癌肝転移のうち、遺伝学的解析が可能であった 171 例を対象として解析を行った。SNP (rs147667828)の解析から MICA 遺伝子多型の内訳は A4 8.2%、A5 45.0%、A5.1 12.9%、A6 32.7%、A9 1.2%であり、正常肝組織と腫瘍組織の一致率は 95.3%と高いことが確認された。以前の検討に従い、MICA A5.1 とその他で群分けし予後調査を行ったところ、RFS、TSF、OS ともに MICA A5.1 でいずれも予後が良好であることが確認され、多変量解析の結果、RFS ではハザード比(HR) 0.47 (95% CI, 0.25-0.88)、TSF で HR 0.44 (95%CI, 0.21-0.89)と MICA A5.1 は良好な予後を予測する因子であることが確認された。

(2) 血清 MICA 濃度と MICA 多型の相関並びに、化学療法に対する応答性の解析

血清の解析が可能であった 36 例について検討を行うと、MICA A5.1 とその他では血中 MICA 濃

度において65.7±50.3 pg/dL vs. 27.8±53.7 pg/dLとMICA A5.1で濃度が有意に高く(P=0.016)、化学療法のレスポンスに関する多変量解析では血中MICA濃度がレスポンスの一形態である形態学的奏効と有意な相関を示し(χ^2 4.1, P=0.04)、RECISTでの評価とも一定の相関傾向を認めた(χ^2 3.0, P=0.08)。MICA多型が血中MICA濃度との相関を示すとともに、化学療法に対するレスポンスの予測因子となり得ることが確認された。

(3) MICA多型が大腸癌肝転移の予後の差をもたらす機序に関する検討

病理組織検体の免疫染色からMICAの発現強度の差等に関して検討を行ったが、いずれにおいても発現強度は高く、MICA多型や血中MICA濃度との相関を示す所見は確認されなかった。また通常の染色でみた場合の病理組織形態の特徴にもMICA多型による大きな差は確認されなかった。

一方、炎症マーカーである好中球リンパ球比、リンパ球単球比は、MICA A5.1とその他の比較において2.01 (IQR, 1.35-2.29) vs. 2.25 (IQR, 1.66-3.34)(P=0.032)、4.75 (3.84-6.28) vs. 4.03 (2.78-5.33)(P=0.054)とMICA A5.1において白血球分画のリンパ球の割合が多い傾向が確認され、MICA多型により腫瘍の免疫学的応答に差がある可能性が示唆された。

以上の結果より、①大腸癌肝転移におけるMICA遺伝子多型は患者自身の遺伝学的背景に基づくものであり、大腸癌肝転移症例における予後因子となること、②MICA遺伝子多型は血中MICA濃度と相関があり、大腸癌肝転移の化学療法に対する応答性に影響を与え得ること、③大腸癌が受け継いだMICA遺伝子多型が腫瘍に対する免疫反応に差をもたらす可能性、が示唆された。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計10件（うち査読付論文　10件／うち国際共著　1件／うちオープンアクセス　2件）

１．著者名 Nishioka Yujiro, Shindoh Junichi, Inagaki Yoshinori	４．巻 36
２．論文標題 Host MICA polymorphism as a potential predictive marker in response to chemotherapy for colorectal liver metastases	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Digestive Disease	６．最初と最後の頁 437-445
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000490411	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 Ozaki Yukinori, Shindoh Junichi, Gonoi Wataru, Nishioka Yujiro, Kondoh Chihiro, Tanabe Yuko, Matoba Shuichiro, Kuroyanagi Hiroya, Hashimoto Masaji, Takano Toshimi	４．巻 18
２．論文標題 Changes in CT morphology can be an independent response marker for patients receiving regorafenib for colorectal liver metastases: retrospective pilot study	５．発行年 2018年
３．雑誌名 BMC Cancer	６．最初と最後の頁 588～594
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12885-018-4067-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 Shindoh Junichi, Nishioka Yujiro, Hashimoto Masaji	４．巻 24
２．論文標題 Bilateral anatomic resection of the ventral parts of the paramedian sectors of the liver with total caudate lobectomy for deeply/centrally located liver tumors: a new technique maximizing both oncological and?surgical safety	５．発行年 2017年
３．雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	６．最初と最後の頁 E10～E16
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jhbp.507	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 Tani Keigo, Shindoh Junichi, Akamatsu Nobuhisa, Arita Junichi, Kaneko Junichi, Sakamoto Yoshihiro, Hasegawa Kiyoshi, Kokudo Norihiro	４．巻 117
２．論文標題 Management of disappearing lesions after chemotherapy for colorectal liver metastases: Relation between detectability and residual tumors	５．発行年 2017年
３．雑誌名 Journal of Surgical Oncology	６．最初と最後の頁 191～197
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jso.24805	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Nishioka Yujiro, Moriyama Jin, Matoba Shuichiro, Kuroyanagi Hiroya, Hashimoto Masaji, Shindoh Junichi	4．巻 35
2．論文標題 Prognostic Impact of Adjuvant Chemotherapy after Hepatic Resection for Synchronous and Early Metachronous Colorectal Liver Metastases	5．発行年 2017年
3．雑誌名 Digestive Surgery	6．最初と最後の頁 187～195
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000478791	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Nishioka Yujiro, Yoshioka Ryuji, Gonoi Wataru, Sugawara Toshitaka, Yoshida Shuntaro, Hashimoto Masaji, Shindoh Junichi	4．巻 43
2．論文標題 Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography as an objective substitute for CT morphologic response criteria in patients undergoing chemotherapy for colorectal liver metastases	5．発行年 2017年
3．雑誌名 Abdominal Radiology	6．最初と最後の頁 1152～1158
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00261-017-1287-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Sugawara Toshitaka, Shindoh Junichi, Nishioka Yujiro, Hashimoto Masaji	4．巻 11
2．論文標題 Total bilirubin amount in drainage fluid can be an early predictor for severe biliary fistula after hepatobiliary surgery	5．発行年 2017年
3．雑誌名 Bioscience Trends	6．最初と最後の頁 588～594
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5582/bst.2017.01208	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Brudvik, Kristoffer W., Shindoh Junichi	4．巻 8
2．論文標題 Limitations of molecular biomarkers in patients with resectable colorectal liver metastases	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Chinese Clinical Oncology	6．最初と最後の頁 48
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21037/cco.2019.08.02	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 該当する

1．著者名 Shindoh Junichi	4．巻 8
2．論文標題 Japanese experience with hepatic resection of KRAS-mutated colorectal liver metastases	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Chinese Clinical Oncology	6．最初と最後の頁 47
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21037/cco/2019/08/07	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 －

1．著者名 Shindoh Junichi, Kobayashi Yuta, Kinowaki Keiichi, Mise Yoshihiro, Gonoi Wataru, Yoshida Shuntaro, Tani Keigo, Matoba Shuichiro, Kuroyanagi Hiroya, Hashimoto Masaji	4．巻 26
2．論文標題 Dynamic Changes in Normal Liver Parenchymal Volume During Chemotherapy for Colorectal Cancer: Liver Atrophy as an Alternate Marker of Chemotherapy-Associated Liver Injury	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6．最初と最後の頁 4100-4107
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1245/s10434-019-07740-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

〔学会発表〕　計24件（うち招待講演　16件／うち国際学会　8件）

1．発表者名 進藤潤一
2．発表標題 Theoretical bases and clinical impact of multidisciplinary team approach for colorectal liver metastases
3．学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会
4．発表年 2018年

1．発表者名 進藤潤一
2．発表標題 3次元臓器の再開腹手術に備えた癒着防止材使用のコツとピットフォール
3．学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会（招待講演）
4．発表年 2018年

１．発表者名 進藤潤一
２．発表標題 Clinical impact of preoperative chemotherapy and staged approach for synchronous colorectal liver metastases
３．学会等名 第30回日本肝胆膵外科学会
４．発表年 2018年

１．発表者名 進藤潤一
２．発表標題 確率的推論に基づく大腸癌肝転移への適切な外科的アプローチと手技の実際
３．学会等名 第30回日本肝胆膵外科学会（招待講演）
４．発表年 2018年

１．発表者名 進藤潤一
２．発表標題 確率的推論に基づく大腸癌肝転移への適切な外科的アプローチと手技の実際
３．学会等名 第73回日本消化器外科学会総会（招待講演）
４．発表年 2018年

１．発表者名 進藤潤一
２．発表標題 大腸癌肝転移に対する治療戦略
３．学会等名 JDDW2018（招待講演）
４．発表年 2018年

１．発表者名 進藤潤一
２．発表標題 血液生化学データに基づく肝癌に対する肝切除術の予後予測と周術期リスク予想モデルの評価
３．学会等名 第54回日本肝癌研究会
４．発表年 2018年

１．発表者名 Junichi Shindoh
２．発表標題 Platelet-Albumin Score as a Sensitive Measure for Surgical Risk Prediction and Survival Outcomes of Patients with Hepatocellular Carcinoma
３．学会等名 DDW2018（国際学会）
４．発表年 2018年

１．発表者名 Junichi Shindoh
２．発表標題 Platelet-albumin score (PAL score) as an independent simple prognostic measure for predicting surgical risk and long-term oncological outcomes of patients undergoing initial resection for hepatocellular carcinoma
３．学会等名 IHPBA2018（国際学会）
４．発表年 2018年

１．発表者名 Junichi Shindoh
２．発表標題 Pushing the envelope for hepatocellular carcinoma
３．学会等名 MDACC-CHUV Symposium（招待講演）（国際学会）
４．発表年 2018年

１．発表者名 Junichi Shindoh
２．発表標題 Management of the Remnant Liver for Extended Hepatectomies
３．学会等名 The biannual meeting of the Brazilian Chapter of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association（招待講演）（国際学会）
４．発表年 2017年

１．発表者名 Junichi Shindoh
２．発表標題 Anatomic Resection for Advanced Hepatocellular Carcinoma
３．学会等名 The biannual meeting of the Brazilian Chapter of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association（招待講演）（国際学会）
４．発表年 2017年

１．発表者名 Junichi Shindoh
２．発表標題 Is there an indication for resection in T4 HCC with invasion of adjacent structures?
３．学会等名 The biannual meeting of the Brazilian Chapter of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association（招待講演）（国際学会）
４．発表年 2017年

１．発表者名 Junichi Shindoh
２．発表標題 Early Preoperative Biliary Drainage in Malignant Proximal Biliary Stenosis
３．学会等名 The biannual meeting of the Brazilian Chapter of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association（招待講演）（国際学会）
４．発表年 2017年

１．発表者名 Junichi Shindoh
２．発表標題 How to establish a pure oncologic staging system for hepatocellular carcinoma?
３．学会等名 APHPBA 2017（招待講演）（国際学会）
４．発表年 2017年

１．発表者名 Junichi Shindoh
２．発表標題 Eradication Potential of Liver Metastases based on the Observational Duration after Diagnosis of Colorectal Cancer and Optimal Approach for Synchronous Liver Metastases
３．学会等名 JDDW 2017
４．発表年 2017年

１．発表者名 Junichi Shindoh
２．発表標題 Liver Cancer Study Group of Japan (LCSGJ)
３．学会等名 第53回日本肝癌研究会（招待講演）
４．発表年 2017年

１．発表者名 Junichi Shindoh
２．発表標題 Significance of Multidisciplinary Approach - A Hepatobiliary Surgeon's View -
３．学会等名 第72回日本消化器外科学会総会（招待講演）
４．発表年 2017年

１．発表者名 進藤潤一
２．発表標題 腫瘍学的時間軸を考慮した大腸癌肝転移に対する切除の根治性予測と切除適応の判断に関する検討
３．学会等名 第103回日本消化器病学会総会
４．発表年 2017年

１．発表者名 進藤潤一
２．発表標題 Stage Ⅳ大腸癌に対する集学的治療の真の意義　-腫瘍学の理論に基づく発想の転換-
３．学会等名 第103回日本消化器病学会総会（招待講演）
４．発表年 2017年

１．発表者名 進藤潤一
２．発表標題 肝転移腫瘍の外科治療
３．学会等名 第2回日本肉腫学会・日本臨床肉腫学会合同年次総会（招待講演）
４．発表年 2017年

１．発表者名 進藤潤一
２．発表標題 Time-to-surgical failureを決定づける臨床要因と肝悪性腫瘍の予後改善のためのタクティクス
３．学会等名 第74回日本消化器外科学会総会（招待講演）
４．発表年 2019年

１．発表者名 進藤潤一
２．発表標題 Time-to-surgical failureを決定づける技術的要因と肝悪性腫瘍の予後改善のための適切な治療戦略
３．学会等名 第31回日本肝胆膵外科学会（招待講演）
４．発表年 2019年

１．発表者名 進藤潤一、川村祐介、鈴木義之
２．発表標題 進行肝癌における予後予測因子としてのtime-to-interventional failureの重要性と集学的アプローチによる積極的治療介入の意義
３．学会等名 第105回日本消化器病学会総会
４．発表年 2019年

〔図書〕　計0件

〔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	西岡　裕次郎 (Nishioka Yujiro)		
研究協力者	五ノ井　渉 (Gonoi Wataru)		
研究協力者	阿部　浩幸 (Abe Hiroyuki)		

６．研究組織（つづき）

	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	吉田　俊太郎 (Yoshida Shuntaro)		
研究協力者	三井　純 (Mitsui Jun)		
研究協力者	長谷川　潔 (Hasegawa Kiyoshi)		
研究協力者	小林　祐太 (Kobayashi Yuta)		
研究協力者	橋本　雅司 (Hashimoto Masaji)		
連携研究者	國土　典宏 (Kokudo Norihiro) (00205361)	東京大学・医学部肝胆膵外科・教授 (12601)	