

令和 3 年 5 月 30 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07280

研究課題名（和文）基礎研究解析データに基づく大腸がん治療薬の非網羅的バイオマーカー検証研究

研究課題名（英文）Non-comprehensive verification research of biomarkers for therapeutic agents in colorectal cancer using preclinical analysis.

研究代表者

末永 光邦（SUENAGA, MITSUKUNI）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師

研究者番号：70462223

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、基礎研究データベースより得られた新規抗がん剤の有効性のバイオマーカー候補を臨床サンプルで確認する手法を試みた。TAS-102についてはEGFR関連因子が治療効果のバイオマーカーの候補であることを確認し、さらにTAS-102と血管新生阻害剤との併用療法でも検証中である。レゴラフェニブについては、CCR5のリガンドであるCCL3とCCL4の血清レベルの変動が逆パターンであることが予後予測に関連する可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

基礎研究により蓄積されたデータベースと方法論を用いて大腸癌の新規薬剤の効果予測マーカーを開発する手法により、候補となるバイオマーカーが確認された。短期間で信頼性の高いバイオマーカーを臨床の場に導入することを目標に研究を継続している。

研究成果の概要（英文）：In this study, we attempted to identify biomarkers for novel chemotherapeutic agents by combining preclinical omics analysis into translational validation study. Regarding TAS-102, EGFR-related factors appeared to be candidates for biomarkers of efficacy, and further verification is underway in combination therapy with TAS-102 and antiangiogenic agent. For regorafenib, we found that the opposite pattern of changes in serum levels of CCR5 ligands CCL3 and CCL4 were recognized as prognostic marker.

研究分野：腫瘍内科

キーワード：効果予想マーカー

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

本邦における大腸がんによる死亡率は近年肺がんが続いて上位に位置づけられており、性別を問わずに生命と健康にとって大きな問題となっている。

大腸がんでは TAS-102、レゴラフェニブとラムシルマブが新規薬剤として近年導入されているが、治療に対する早い段階での有効性・副作用の予測に関するバイオマーカーはまだ確立したものはない。治療の続否の迅速な判断、薬剤の至適な投与方法を規定するバイオマーカーは患者の生命予後を左右するため、有用なバイオマーカーが求められる。これまでに臨床応用が承認されたバイオマーカーは、抗 EGFR 抗体の適応基準に利用される RAS 遺伝子変異、イリノテカンの副作用予測との相関が示された UGT1A1 遺伝子多型であり、特に RAS 遺伝子変異検査は大腸癌の治療方針を立てる際に不可欠である。一方、同じ消化器がん死亡数、罹患数が上位にある胃がんでは最近新しい治療概念に基づく免疫チェックポイント阻害剤ニボルマブが新たに導入された。しかし、大腸がん同様に臨床応用が承認されたバイオマーカーはトラスツズマブの適応基準に規定されている HER2 タンパク過剰発現 / 遺伝子増幅のみである。このように消化器がんでは新しい効果的なバイオマーカーが切望されている。

バイオマーカーの選択と開発は、研究の種類に関わらず、客観的な方法論がなく、特に前向き研究においては容易ではない。大規模な臨床試験の解析結果をもとに計画される後ろ向き探索研究では膨大な時間とコストがかかり、さらに候補となるバイオマーカーは治療に直接介入しないために結果の解釈が難しく一貫性に欠けることが多い。このように実用性の高いバイオマーカーを確立するために斬新で客観性を備えた手法・戦略が求められている。

### 2. 研究の目的

本研究は、消化器がんの中でも特に大腸がんにおける新規抗がん剤の治療効果に関する効果的なバイオマーカーの同定を目的とするが、効果予測バイオマーカーの同定に関する新しい方法論の確立を目指すものである。具体的方法論として、基礎研究をベースとした薬剤感受性関連データベースを利用するところに、特色があり独創性がある。現状では、効果予測バイオマーカーの探索は後ろ向き研究が主であり、客観的方法がなく容易ではないが、本方法論が成功すれば、他の新規薬剤や異なるがん種への応用も可能となり、効果的なバイオマーカー探索が可能になると期待される。また、基礎研究により蓄積されたデータベースを利用するがゆえに、同定されたマーカーについては、より科学的で論理的な考察が可能となり、その過程で薬剤の新たな作用機序の解明や新規薬剤の標的の発掘にも貢献することが期待される。このように我々は基礎研究から予測される候補バイオマーカーを臨床サンプルで非網羅的に検証することで、これまで一般的であった後ろ向き探索研究と比較して短い期間で信頼性の高いバイオマーカーを臨床の場に導入することを目標としている。

### 3. 研究の方法

大腸がんに対する新規抗がん治療薬の効果予測マーカーと耐性獲得マーカーの同定を行う。レゴラフェニブ、TAS-102 については各々 100 症例を解析の対象とし、同定されるバイオマーカーの有用性を確立する。

研究計画・方法は以下のとおりである。

大腸がん新規治療薬の効果予測マーカーの同定を以下のように進める。

1. マーカー候補を「がん細胞パネル - インフォーマティクスを用いるマーカー探索」、「包括的トランスクリプトーム解析に基づくバイオマーカー探索」により絞り込む。
2. 上記において選択されたマーカー候補因子について、臨床サンプルを用いて血中レベルを測定する。各薬剤 100 症例の解析を予定する。
3. 上記 2 の測定値と治療効果とを照合し、効果予測バイオマーカーとしての有用性を総合的に検討する。また、この方法論の有用性、一般性も検討する。
4. 確立されたマーカーについて、薬剤感受性との因果関係等についてメカニズムの解析を行う。具体的には、関連する遺伝子の SNPs と血中バイオマーカー変動との相関を解析し、特定のバリアントの治療効果と副作用における臨床的意義を明確にすることで個別化治療の確立を試みる。

#### がん細胞パネル - インフォーマティクスを用いるマーカー探索

ヒトがん細胞株パネルを用いた薬剤感受性関連データベースは、がん研究会において開発されたもので、39 株のがん細胞株について 1000 種類を超える各種抗がん剤・阻害剤の感受性データと各細胞株についてのゲノムワイドな遺伝子発現、変異、タンパク発現等の情報が集積されている (Dan et al. Cancer Res 2002)。

包括的トランスクリプトーム解析に基づくバイオマーカー探索包括的トランスクリプトーム解析は、大腸がん由来の細胞株をいろいろな抗癌剤で処理した際にみられる遺伝子発現の変化をデータベース化したもので、現在もその構築ががん化学療法センターにおいて進められている (Ushijima, Mashima et al. Cancer Sci 2013)。

#### 4. 研究成果

我々はこれまでががん細胞株の薬剤感受性に関する独自のデータベース JFCR39(がん細胞パネル)、及び、包括的トランスクリプトーム解析を用いて FTD の効果予測因子の候補を抽出した。第一段階として TAS-102 を投与される群(TAS-102 群)、レゴラフェニブを投与される群(control)とで候補因子の治療中における血清学的定量を行った。その結果、候補因子の一部(EGFR 関連)は TAS-102 群において preclinical と同様な反応を認められたが、control 群では認められなかった。

近年、TAS-102 に血管新生阻害剤ベバシズマブを併用する治療法が開発されており、更なる生存期間の改善が期待されている。我々は第二段階として TAS-102 に血管新生阻害剤を併用する新規コホートの症例を集積し、採取した血液サンプルに対して血清学的定量を行ってきた。今後、TAS-102 群との統合解析を行い、TAS-102 の効果予測因子の同定と血管新生阻害剤を併用による治療効果に関する作用機序の相違点についても明らかにする予定である。

レゴラフェニブについては CCL5/CCR5 signaling pathway における CCR5 とそのリガンドの血清学的定量により予後予測に関する調査を行った結果、レゴラフェニブ投与により CCL3 と CCL4 の血清レベルは逆パターンの変化を示した。すなわち CCL3 は治療開始後に増加した方が腫瘍縮小と生存期間延長が認められ、CCL4 は治療開始後に低下した方が腫瘍縮小と無増悪生存期間の延長を認めた。CCL3 と CCL4 は CCL5 とともに CCR5 のリガンドであることから、この現象はすでに報告した CCL5 と VEGF-A の signaling とは異なるレゴラフェニブの作用機序の一つと考えられた。さらに CCR5 とリガンドで構成されるネットワークについて遺伝子多型と血清学的定量の相関についても解析を行い、血清因子レベルの変化の意義について解明する予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Suenaga Mitsukuni, Mashima Tetsuo, Kawata Naomi, Wakatsuki Takeru, Dan Shingo, Seimiya Hiroyuki, Yamaguchi Kensei	4. 巻 36
2. 論文標題 Serum IL-8 level as a candidate prognostic marker of response to anti-angiogenic therapy for metastatic colorectal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Colorectal Disease	6. 最初と最後の頁 131 ~ 139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00384-020-03748-y	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 Suenaga Mitsukuni, Cao Shu, Zhang Wu, Matsusaka Satoshi, Okazaki Satoshi, Berger Martin D., Miyamoto Yuji, Schirripa Marta, Barzi Afsaneh, Yamamoto Noriko, Yamaguchi Toshiharu, Lenz Heinz-Josef	4. 巻 31
2. 論文標題 Role of enterocyte-specific gene polymorphisms in response to adjuvant treatment for stage III colorectal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmacogenetics and Genomics	6. 最初と最後の頁 10 ~ 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/fpc.0000000000000416	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 該当する
1. 著者名 Kobayashi Kazuo, Sugiyama Erika, Shinozaki Eiji, Wakatsuki Takeru, Tajima Masataka, Kidokoro Hiyori, Aoyama Takeshi, Nakano Yasuhiro, Kawakami Kazuyoshi, Hashimoto Koki, Suenaga Mitsukuni, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Associations among plasma concentrations of regorafenib and its metabolites, adverse events, and ABCG2 polymorphisms in patients with metastatic colorectal cancers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-021-04237-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 -
1. 著者名 Miyamoto Yuji, Schirripa Marta, Suenaga Mitsukuni, Cao Shu, Zhang Wu, Okazaki Satoshi, Berger Martin D., Matsusaka Satoshi, Yang Dongyun, Ning Yan, Baba Hideo, Loupakis Fotios, Lonardi Sara, Pietrantonio Filippo, Borelli Beatrice, Cremolini Chiara, Yamaguchi Toshiharu, Lenz Heinz-Josef	4. 巻 15
2. 論文標題 A polymorphism in the cachexia-associated gene INHBA predicts efficacy of regorafenib in patients with refractory metastatic colorectal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0239439 ~
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0239439	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 Suenaga Mitsukuni, Schirripa Marta, Cao Shu, Zhang Wu, Cremolini Chiara, Lonardi Sara, Okazaki Satoshi, Berger Martin D., Miyamoto Yuji, Soni Shivani, Barzi Afsaneh, Yamaguchi Toshiharu, Loupakis Fotios, Falcone Alfredo, Lenz Heinz-Josef	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Clinical significance of enterocyte-specific gene polymorphisms as candidate markers of oxaliplatin-based treatment for metastatic colorectal cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Pharmacogenomics Journal	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41397-021-00207-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 該当する

1. 著者名 Suenaga Mitsukuni, Schirripa Marta, Cao Shu, Zhang Wu, Yang Dongyun, Cremolini Chiara, Murgioni Sabina, Lonardi Sara, Ning Yan, Okazaki Satoshi, Berger Martin D., Miyamoto Yuji, Barzi Afsaneh, Loupakis Fotios, Falcone Alfredo, Lenz Heinz-Josef	4. 巻 12
2. 論文標題 Single Nucleotide Polymorphisms in MiRNA Binding Sites of Nucleotide Excision Repair-Related Genes Predict Clinical Benefit of Oxaliplatin in FOLFOXIRI Plus Bevacizumab: Analysis of the TRIBE Trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1742 ~ 1742
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12071742	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 Suenaga M, Wakatsuki T, Mashima T, Ogura M, Ichimura T, Shinozaki E, Nakayama I, Osumi H, Ota Y, Takahari D, Chin K, Seimiya H, Yamaguchi K.	4. 巻 38
2. 論文標題 A phase I study to determine the maximum tolerated dose of trifluridine/tipiracil and oxaliplatin in patients with refractory metastatic colorectal cancer: LUPIN study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Invest New Drugs.	6. 最初と最後の頁 111~119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10637-019-00749-9	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 Matsusaka Satoshi, Hanna Diana L., Ning Yan, Yang Dongyun, Cao Shu, Berger Martin D., Miyamoto Yuji, Suenaga Mitsukuni, Dan Shingo, Mashima Tetsuo, Seimiya Hiroyuki, Zhang Wu, Lenz Heinz Josef	4. 巻 111
2. 論文標題 Epidermal growth factor receptor mRNA expression: A potential molecular escape mechanism from regorafenib	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 441 ~ 450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14273	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 Kawakami K, Wakatsuki T, Soejima A, Kobayashi K, Yokokawa T, Aoyama T, Suzuki K, Suenaga M, Yamaguchi K, Inoue A, Machida Y, Hama T.	4. 巻 13
2. 論文標題 Factors Associated With Regorafenib Adherence With Metastatic Colorectal Cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Patient Prefer Adherence	6. 最初と最後の頁 1745 ~ 1750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/PPA.S217835.	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 Kobayashi Kazuo, Kawakami Kazuyoshi, Yokokawa Takashi, Aoyama Takeshi, Suzuki Kenichi, Wakatsuki Takeru, Suenaga Mitsukuni, Sato Hitoshi, Sugiyama Erika, Yamaguchi Kensei, Hama Toshihiro	4. 巻 96
2. 論文標題 Association of Hand-Foot Skin Reaction with Regorafenib Efficacy in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 200 ~ 206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000495989	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 Suenaga Mitsukuni, Cao Shu, Zhang Wu, Yang Dongyun, Ning Yan, Okazaki Satoshi, Berger Martin D., Miyamoto Yuji, Schirripa Marta, Soni Shivani, Barzi Afsaneh, Yamaguchi Toshiharu, Lenz Heinz Josef	4. 巻 144
2. 論文標題 Genetic variants in CCL5 and CCR5 genes and serum VEGF A levels predict efficacy of bevacizumab in metastatic colorectal cancer patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 2567 ~ 2577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.31968.	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 該当する

1. 著者名 Suenaga Mitsukuni, Cao Shu, Zhang Wu, Yang Dongyun, Ning Yan, Okazaki Satoshi, Berger Martin D., Miyamoto Yuji, Schirripa Marta, Soni Shivani, Barzi Afsaneh, Yamaguchi Toshiharu, Lenz Heinz Josef	4. 巻 144
2. 論文標題 Genetic variants in CCL5 and CCR5 genes and serum VEGF A levels predict efficacy of bevacizumab in metastatic colorectal cancer patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 2567 ~ 2577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.31968	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 Nonomiya Yuma, Yokokawa Takashi, Kawakami Kazuyoshi, Kobayashi Kazuo, Aoyama Takeshi, Takiguchi Tomomi, Sugisaki Takahito, Suzuki Kenichi, Suenaga Mitsukuni, Wakatsuki Takeru, Yamaguchi Kensei, Sugimoto Yoshikazu, Hama Toshihiro	4. 巻 27
2. 論文標題 Regorafenib-Induced Hand Foot Skin Reaction Is More Severe on the Feet Than on the Hands	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 551 ~ 556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3727/096504018X15291727589740	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 Suenaga Mitsukuni, Schirripa Marta, Cao Shu, Zhang Wu, Yang Dongyun, Ning Yan, Cremolini Chiara, Antoniotti Carlotta, Borelli Beatrice, Mashima Tetsuo, Okazaki Satoshi, Berger Martin D., Miyamoto Yuji, Gopez Roel, Barzi Afsaneh, Lonardi Sara, Yamaguchi Toshiharu, Falcone Alfredo, Loupakis Fotios, Lenz Heinz-Josef	4. 巻 17
2. 論文標題 Gene Polymorphisms in the CCL5/CCR5 Pathway as a Genetic Biomarker for Outcome and Hand-Foot Skin Reaction in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated With Regorafenib	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Colorectal Cancer	6. 最初と最後の頁 e395 ~ e414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clcc.2018.02.010	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6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 末永光邦、馬島哲夫、若槻尊、清宮啓之
2. 発表標題 Serum IL-8 level as a candidate prognostic marker of response to anti-angiogenic therapy for metastatic colorectal cancer.
3. 学会等名 第18回日本臨床腫瘍学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Suenaga, M., Mashima, T., Kawata, N., Wakatsuki, T., Seimiya, H., Yamaguchi, K
2. 発表標題 Circulating IL-8 levels as candidate marker of antiangiogenic therapy for metastatic colorectal cancer.
3. 学会等名 ASCO 2020 Gastrointestinal Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Suenaga, M., Zhang, W., Mashima, T., Schirripa, M., Cao, S., Okazaki, S., Berger, M. D., Miyamoto, Y., Barzi, A., Lenz, H. J.
2. 発表標題 Gene polymorphisms of CCL3, CCL4, CCL5, and CCR5 network in metastatic colorectal cancer patients treated with regorafenib.
3. 学会等名 ASCO 2020 Gastrointestinal Cancer Symposium (国際学会) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Suenaga, M., Wakatsuki, T., Ogura, M., Ichimura, T., Shinozaki, E., Nakayama, I., Osumi, H., Ota, Y., Chin, K., Mashima, T., Seimiya, H., Takahari, D., Yamaguchi, K.
2. 発表標題 A phase I study to determine the maximum tolerated dose of trifluridine/tipiracil and oxaliplatin in patients with refractory metastatic colorectal cancer: LUPIN study.
3. 学会等名 ESMO 2018 Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Suenaga, M., Schirripa, M., Loupakis, F., Cao, S., Zhang, W., Cremolini, C., Lonardi, S., Okazaki, S., Berger, M. D., Miyamoto, Y., Soni, S., Barzi, A., Yamaguchi, T., Falcone, A., Lenz, H. J.
2. 発表標題 Clinical significance of enterocyte-specific gene polymorphisms as candidate marker of oxaliplatin-based treatment for metastatic colorectal cancer.
3. 学会等名 54th ASCO Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Suenaga, M., Cao, S., Zhang, W., Matsusaka, S., Okazaki, S., Berger, M.D., Miyamoto, Y., Schirripa, M., Barzi, A., Ueno, M., Lenz, H.J. Role of enterocyte-specific gene polymorphisms in adjuvant treatment for stage III colorectal cancer.
2. 発表標題 Role of enterocyte-specific gene polymorphisms in adjuvant treatment for stage III colorectal cancer
3. 学会等名 ASCO 2019 Gastrointestinal Cancer Symposium (国際学会)
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
連携研究者	馬島 哲夫 (Mashima Tetsuo)  (30311228)	公益財団法人がん研究会・がん化学療法センター 分子生物 治療研究部・主任研究員  (72602)	
連携研究者	旦 慎吾 (Dan Shingo)  (70332202)	公益財団法人がん研究会・がん化学療法センター 分子薬理 部・部長  (72602)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------