

令和 4 年 5 月 28 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16314

研究課題名（和文）膵癌に対する化学療法における、効果予測のバイオマーカーを用いた個別化治療の確立

研究課題名（英文）Establishment of optimized treatment in chemotherapy for pancreatic cancer using predictive biomarkers

研究代表者

近藤 成（Kondo, Naru）

広島大学・医系科学研究科（医）・講師

研究者番号：00712217

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：まず、切除可能境界膵癌に対する術前治療としての、Gemcitabine + Nab-Paclitaxel + S1併用療法の臨床試験登録症例47例の全生存期間中央値が、41.0か月であった。また、術後補助療法としてのGemcitabine + S1併用療法の期間延長により、生存期間の延長をもたらす可能性があることも、論文報告した。次に、当科にて膵癌に対して外科的切除を行った症例について、hENT1、DPD、ADAM 12の発現を免疫組織学的染色にて確認した。特にADAM12については、膵癌症例約400例について、発現を解析し、ADAM12高発現群は、予後不良であることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌の予後改善のためには、集学的治療を行うことが必須であるが、その中でもGemcitabine、Nab-Paclitaxel、S1は膵癌に対する周術期の化学療法において、Key Drugである。本研究にて、膵癌術前治療としての、Gemcitabine + Nab-Paclitaxel + S1併用療法の有用性や術後補助療法としてのGemcitabine + S1併用療法の期間延長による予後延長の可能性が確認できたこと、抗腫瘍薬の効果予測を可能にするバイオマーカーとして、hENT1、DPD、ADAM 12の有用性が確認できたことは、膵癌に対する今後の治療成績向上のために極めて意義深いと考える。

研究成果の概要（英文）：First, we evaluated the clinical efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy, including gemcitabine, nab-paclitaxel, and S-1, for patients with the borderline resectable pancreas cancer. The median overall survival time of 47 cases enrolled in the clinical trial of neoadjuvant Gemcitabine + Nab-Paclitaxel + S1 combination therapy was 41.0 months. We also reported that prolonging the duration of Gemcitabine + S1 combination therapy as a postoperative adjuvant therapy may lead to prolongation of survival. Next, the expression of hENT1, DPD, and ADAM 12 was investigated by immunohistological staining in patients who underwent surgical resection for pancreatic cancer. Regarding ADAM12, the expression was analyzed in about 400 cases of pancreatic cancer, and it was found that the ADAM12 high expression group had a poor prognosis.

研究分野：膵癌に対する周術期化学療法

キーワード：膵癌 術前治療 術後補助化学療法 バイオマーカー ADAM12 hENT1 DPD

1. 研究開始当初の背景

本邦における膵癌の死亡者数は、年々増加の傾向にあり、2013年には30,672人で、全悪性腫瘍のうち第4位となっている。膵癌において最も問題となるのは、その生存率の低さであり、5年生存率は全悪性腫瘍中最悪で、6-7%と報告されている。膵癌の長期予後を改善するためには、手術療法、化学療法、放射線療法などを組み合わせた「集学的治療」を行うことが必須である。中でも化学療法は切除可能・不能膵癌いずれにおいても標準治療として施行されており、膵癌治療において重要な役割を担っている。本邦においても、ここ数年で様々な抗腫瘍薬が保険収載され、現在では、Gemcitabine、S-1、nab-paclitaxel (以下 nab-PTX)、FOLFIRINOX 療法(オキサリプラチン+イリノテカン+5-FU)、などが施行されている。申請者らも、2003年より Gemcitabine+S1 併用療法を、膵癌の手術後補助療法として導入し、すでに良好な成績を報告している。(Murakami Y, et al, Am J Surg, 2008) (Murakami Y, Kondo N et al, J Surg Oncol, 2016)

また近年、膵癌においても他の癌腫と同様に、蛋白や遺伝子解析から、抗癌剤の感受性を推定しうるバイオマーカーを同定し、化学療法における「個別化治療」を模索する研究が多く行われている。申請者らも膵癌に対する Gemcitabine+S1 併用による術後補助療法において、5-FU の代謝酵素である Dihydropyrimidine Dehydrogenase (以下 DPD) の発現が高い group において、予後不良であることを見いだした。(Figure 1) (Kondo N et al, J Surg Oncol, 2011,)

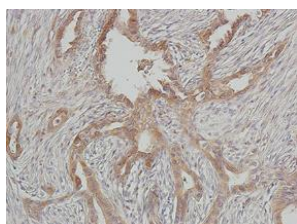


Figure 1 膵癌における DPD 発現の検討

左図：抗 DPD ポリクローナル抗体 (Taiho Pharmaceutical, Japan) を用いた、免疫組織学染色において、膵癌の細胞質内に DPD の発現を認めている。

さらに、膵癌の手術後補助療法において中心的役割を担う Gemcitabine においても、Gemcitabine を細胞内へ輸送する transporter のうちの主要な役割を果たす Human Equilibrative Nucleoside Transporter 1 (以下 hENT1) の発現が低い group において、予後不良であることが報告した。(Figure 2) (Kondo N et al, Ann Surg Oncol, 2012)

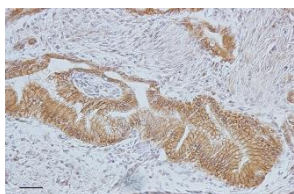


Figure 2 膵癌における hENT1 発現の検討

左図：抗 hENT1 ポリクローナル抗体 (Abnova, Taiwan) を用いた、免疫組織学染色において、膵癌の細胞膜に DPD の発現を認めている。

申請者らは、本論文にて膵癌に対する Gemcitabine による化学療法における、hENT1 の効果予測因子としての有用性を本邦で初めて報告したが、以後、本論文は他の DPD、hENT1 のバイオマーカーとしての有用性に関する論文において、多数引用されている。このように、膵癌に対する化学療法において、効果予測を可能にするバイオマーカー研究は、世界中で盛んに行われてきているが、

- ① nab-PTXやFOLFIRINOX療法といった、最近膵癌に対し頻繁に行われている化学療法において、有用な効果予測バイオマーカーの同定に至っていない。
- ② 申請者らの報告も含め、多くは手術後の補助化学療法における報告であり、最近盛

んに行われている、術前化学療法における効果予測に関する報告はほとんどない。

- ③ 効果予測バイオマーカーの発現により化学療法の選別を行う、「個別化治療」の臨床応用は、膵癌においてはまだ行われていない。
- ④ バイオマーカー発現により判明した、高度抗癌剤抵抗性の膵癌に対する有効な治療法は、未だ確立されていない。

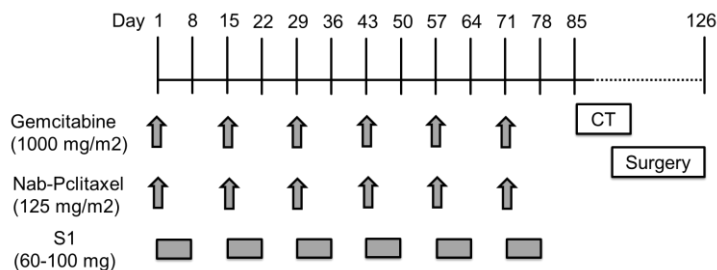
といった、未解決の問題が多数存在する。

2. 研究の目的

上記の背景およびこれまでの研究成果をもとに本研究では、膵癌に対する周術期化学療法における、Gemcitabine, Nab-Paclitaxel, S1 を用いた新規レジメンの有用性を検証し、それらの効果予測における有力なバイオマーカー候補の発現を解析し、膵癌に対する化学療法における至適な効果予測バイオマーカーを同定することを目標とした。

3. 研究の方法

① 第1に、切除可能境界膵癌に対する術前治療としての、Gemcitabine+Nab-Paclitaxel+S1 併用療法の臨床試験登録症例 47 例の解析を行った。

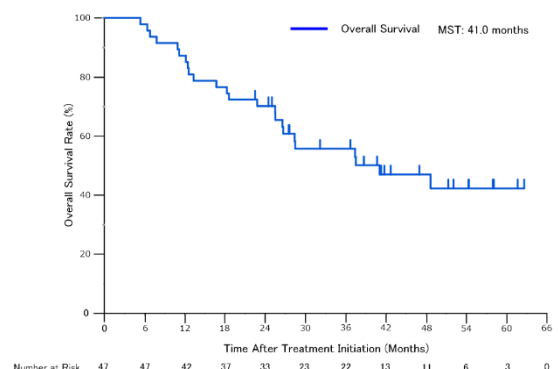
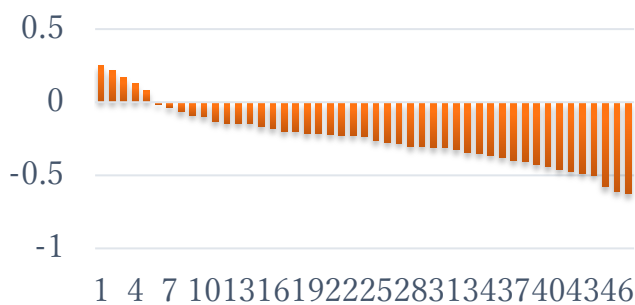


② 第2に、当科にて膵癌に対して外科的切除を行った症例について、hENT1、DPD、ADAM 12 の発現を免疫組織学的染色にて確認した。

③ 第3に、術後補助療法としての Gemcitabine+S1 併用療法の期間延長により、生存期間の延長をもたらす可能性があるかどうかを検討した。

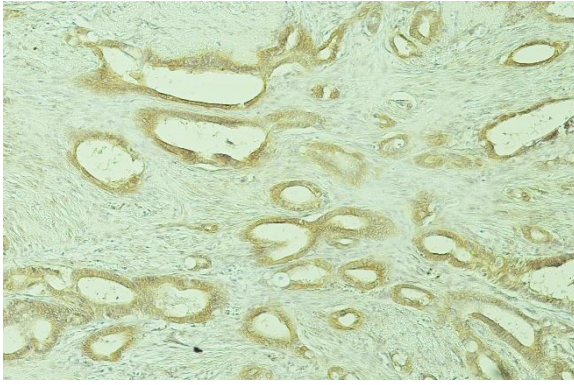
4. 研究成果

① 切除可能境界膵癌に対する術前治療としての、Gemcitabine+Nab-Paclitaxel+S1 併用療法の臨床試験登録症例 47 例の奏効率は 43%、病勢制御率は 96%であった。また、全生存期間中央値が 41.0 か月、2 年生存率が 70.1%であり、良好な成績であった



② hENT1、DPD については、過去に

報告した症例に加え、新たに約 200 例において免疫組織学的に発現を調べ、過去の報告と同様に hENT1、DPD はそれぞれ Gemcitabine および S1 の効果予測バイオマーカーとして有用であることを確認した。

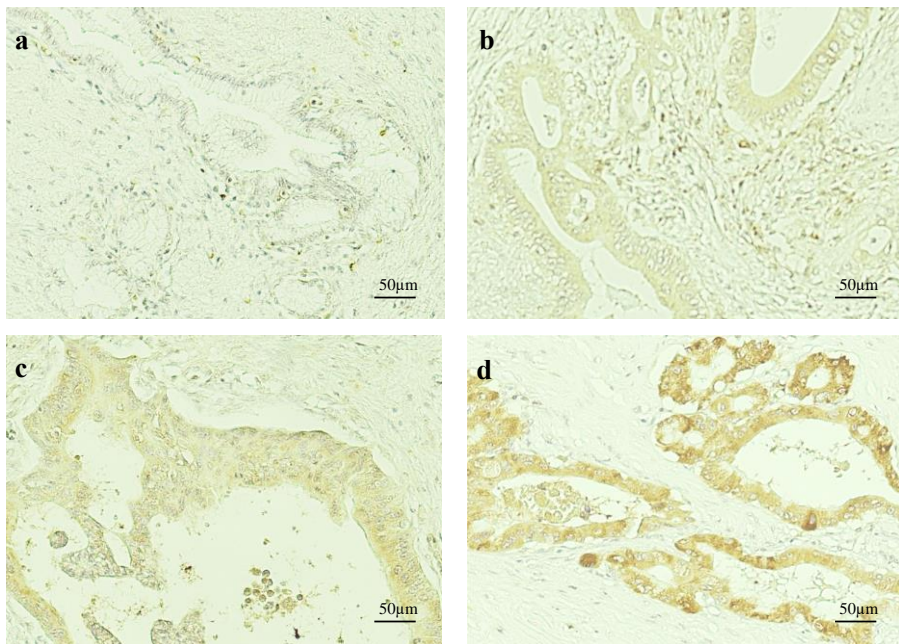


High DPD Expression



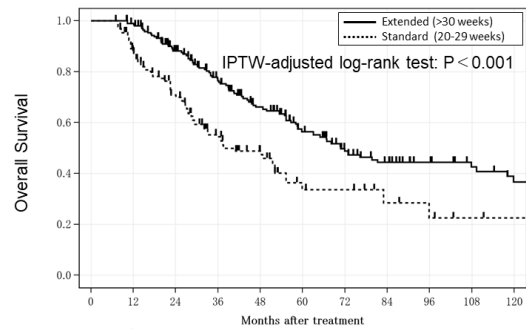
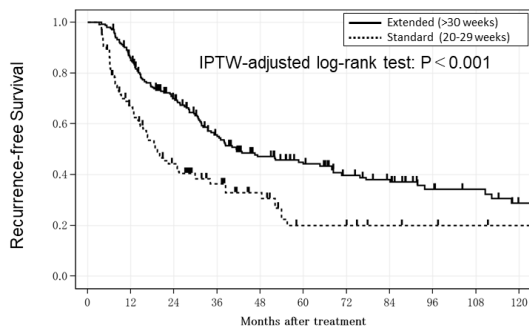
High hENT1 Expression

ADAM12 については、膵癌症例約 400 例について、発現を解析し、ADAM12 高発現群は、予後不良であることが解った。また、術前治療施行例でも、Nab-Paclitaxel を使用した症例においては、ADAM12 高発現群は、予後不良であることが判明した。



Immunohistochemical analysis of ADAM12 expression in pancreatic ductal adenocarcinoma.

③ 最後に、後ろ向き研究ではあるが、術後補助療法としての Gemcitabine+S1 併用療法の期間延長により、生存期間の延長をもたらす可能性があることが、Propensity Score を用いた、統計学的な検討により、判明した。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Toyota K, Murakami Y, Kondo N, Uemura K, Nakagawa N, Takahashi S, Sueda T.	4. 巻 25
2. 論文標題 Cytoplasmic Hu-Antigen R (HuR) Expression is Associated with Poor Survival in Patients with Surgically Resected Cholangiocarcinoma Treated with Adjuvant Gemcitabine-Based Chemotherapy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ann Surg Oncol	6. 最初と最後の頁 1202-1210
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1245/s10434-018-6392-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 Takuya Sakoda, Kenichiro Uemura, Naru Kondo, Tatsuaki Sumiyoshi, Kenjiro Okada, Shingo Seo, Hiroyuki Otsuka, Yoshiaki Murakami, Shinya Takahashi	4. 巻 In Press
2. 論文標題 Impact of disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 12 on pancreatic ductal adenocarcinoma treated with surgical resection and perioperative chemotherapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pancreatology	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） 10.1016/j.pan.2022.03.018.	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 Naru Kondo, Kenichiro Uemura, Takeshi Sudo, Yasushi Hashimoto, Tatsuaki Sumiyoshi, Kenjiro Okada, Shingo Seo, Hiroyuki Otsuka, Yoshiaki Murakami, Shinya Takahashi	4. 巻 159
2. 論文標題 A phase II study of gemcitabine/nab-paclitaxel/S-1 combination neoadjuvant chemotherapy for patients with borderline resectable pancreatic cancer with arterial contact	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur J Cancer	6. 最初と最後の頁 215-223
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejca.2021.10.012.	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 Kondo Naru, Uemura Kenichiro, Sumiyoshi Tatsuaki, Okada Kenjiro, Seo Shingo, Otsuka Hiroyuki, Kawano Reo, Murakami Yoshiaki, Takahashi Shinya	4. 巻 In press
2. 論文標題 Prognosis following an extended duration of adjuvant gemcitabine plus S 1 chemotherapy in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: Analysis using inverse probability of treatment weighting	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	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） 10.1002/jhbp.1151	査読の有無 無
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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 近藤 成、上村 健一郎、住吉 辰朗、岡田 健司郎、瀬尾 信吾、大塚 裕之、柴田祥之、村上 義昭、高橋 信也
2. 発表標題 膵癌術後早期再発の危険因子と術後補助療法の期間延長がもたらす効果についての検討
3. 学会等名 第122回 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近藤 成、上村 健一郎、住吉 辰朗、岡田 健司郎、瀬尾 信吾、大塚 裕之、森 政悠、村上 義昭、高橋 信也
2. 発表標題 動脈接触性切除可能境界膵癌に対する新規抗腫瘍薬を用いた術前化学療法の効果
3. 学会等名 第76回 日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 迫田拓弥、上村健一郎、近藤成、住吉辰朗、岡田健司郎、瀬尾信吾、大塚裕之、倉岡憲正、村上義昭、高橋信也
2. 発表標題 膵癌切除例におけるADAM12 発現と予後への影響
3. 学会等名 第76回 日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------