

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16359

研究課題名(和文)胃癌原発巣と転移巣における Heterogeneity の解明

研究課題名(英文)Heterogeneity of primary lesion and metastasis in gastric cancer

研究代表者

橋本 直佳 (Hashimoto, Tadayoshi)

大阪大学・医学系研究科・招へい教員

研究者番号：40768967

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、集学的治療が必要な進行胃がんに対して、原発巣と転移巣の分子生物学的な違いを調べることを目的としています。この原発巣と転移巣の違いが明らかになることで、化学療法や免疫チェックポイント阻害薬の効果の違いが明らかとなり、それぞれの患者さんにどの治療薬が適しているのかを治療開始前に選択することができます。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在も予後不良である進行胃がんにおいて、胃の原発巣とリンパ節転移巣、腹膜播種巣、肝転移巣の手術で切除した検体を用いてその分子発現の違いを免疫染色法で評価します。本研究で用いる肝転移巣の検体は非常にまれであるため、現在も試料を収集中ではありますが、すべての試料収集が完了すれば免疫染色の結果を評価し、目的である分子発現の違いについて検討する予定です。現在注目を集める免疫チェックポイント阻害薬と化学療法薬の効果の違いが明らかとなり、今後どのような患者さんにそれぞれの治療薬を使い分けるべきかが明らかになることで、予後不良である進行胃がん患者さんの生存期間延長に寄与するという大きな意義を有しています。

研究成果の概要(英文)：The aim of this research is to investigate the biological difference between primary tumor and metastatic tumor in patients with advanced gastric cancer. If the difference could be clarified, we could know the difference of chemotherapeutic or immune-checkpoint inhibitor effect for patients with advanced gastric cancer and select the optimal treatment for individual patients.

研究分野：消化器外科学

キーワード：胃がん 化学療法 免疫療法 バイオマーカー Heterogeneity

研究開始当初の背景

胃癌の転移形式としては、リンパ節転移、腹膜転移、血行性転移が挙げられ、これら転移を有する進行胃癌に対しては、化学療法を含めた集学的治療がなされるが、原発巣と転移巣との間で治療効果の解離を経験することは珍しくない。これは原発巣と転移巣の間に Heterogeneity が存在するためと考えられる。現在、胃癌に対して免疫チェックポイント阻害薬が有効であることが示され注目を集めているが、免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子についてこの Heterogeneity を検討した報告はない。

2. 研究の目的

本研究では、胃癌原発巣と転移巣(リンパ節転移、腹膜播種、肝転移)の Heterogeneity について検討し、今後バイオマーカーとなりうる蛋白発現および遺伝子変異を探索することを目的としている。

3. 研究の方法

胃癌の原発巣とリンパ節転移巣および腹膜播種巣については、当科で手術した胃癌切除検体を用いる。胃癌肝転移切除症例は極めて稀であるため、「胃がん肝転移症例(同時性、異時性)に対する化学療法施行後の surgical intervention に関する第 II 相臨床試験(UMIN000011445)」の試料を用いて、附随研究として試料収集を行う。これらの試料を用いて、それぞれの原発巣と転移巣の病理組織検体について、免疫チェックポイント阻害薬のバイオマーカーであるミスマッチ修復因子(最も代表的な因子である MLH1)と免疫チェックポイント分子 PD-L1 発現について免疫染色を施行する。また、NCC オンコパネル解析を用いて胃癌原発巣と転移巣の遺伝子異常における Heterogeneity についても検討する。

4. 研究成果

胃癌の原発巣とリンパ節転移巣および腹膜播種巣については、当科で手術した胃癌切除検体を用いた(リンパ節転移巣:103例、腹膜播種巣:48例)。肝転移巣については、「胃がん肝転移症例(同時性、異時性)に対する化学療法施行後の surgical intervention に関する第 II 相臨床試験(UMIN000011445)」が現在登録を完了して追跡期間中であり、試料収集を現在進めている(約30例の試料収集が完了している)。これらの試料を用いた免疫染色(MLH1およびPDL1染色)を行い、現在その評価を進めている。肝転移巣の試料収集が完了し、免疫染色結果がすべて評価可能となった時点で、その発現状況について解析を行う予定である。また、肝転移巣については本体研究が現在進行中であり、

主たる評価の結果が明らかとなった時点で、本研究の結果と臨床病理学的因子および予後について解析を進める。免疫染色による評価が完了した時点で、胃癌原発巣と転移巣の遺伝子異常における Heterogeneity についても検討する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----