

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17493

研究課題名(和文) PCCRCの病態解明にむけた試み

研究課題名(英文) Attempts to elucidate the pathogenesis of PCCRC

研究代表者

二宮 悠樹 (Ninomiya, Yuki)

広島大学・病院(医)・専門研究員

研究者番号：40838736

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、大腸癌治療後のサーベイランス大腸内視鏡検査間に発見される post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC)の臨床病理学および遺伝学的特徴を解析した。PCCRCの頻度は、全大腸癌中1.9%で、発見までの平均期間は25ヶ月で、全早期癌は、前回大腸内視鏡検査後24か月以内に検出され、大腸全体に均等に分布していた。T2以深癌は6例中5例にPIK3CA変異を認めた。急速に進行したと考えられたT2以深癌は約2割で、近位結腸癌のdMMRやPIK3CA変異を示す特徴を認め、特に近位結腸癌のBRAF V600E変異を示すdMMR例は予後不良であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、大腸内視鏡における大腸癌のサーベイランス方法に大いに寄与する可能性がある。多発大腸腫瘍では最初の腫瘍での臨床病理学的所見やゲノムプロファイリングは異時性病変のそれと似通っているため、最初の腫瘍でこれらの所見を検討する事によって、サーベイランス間隔を短縮して行えると考えられる。またサーベイランス間隔が比較的長期間にも関わらずPCCRCが出現しない症例を検討することによって、サーベイランス間隔を延長する事ができる。このような効果は早期段階で大腸癌の治療を行う事によって患者の生命予後に寄与するだけでなく、不必要な検査・治療を省略し医療経済的な観点からも有用である。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to determine the clinicopathological, biological, and genomic characteristics of post-colonoscopy CRCs (PCCRCs). 32 patients with 34 PCCRCs were enrolled. The overall PCCRC-5y rate, rate of intramucosal (Tis) lesions, and rate of T1 or more deeply invasive cancers were 3.7%, 3.9%, and 3.6%, respectively. 21% exhibited deficient MMRs (dMMRs), comprising 4 with T2 or more deeply invasive cancers and 5 whose lesions were in the proximal colon. PIK3CA had mutated in 5 of 6 T2 or more deeply invasive cancers, of which, 4 were located in the proximal colon. 2 patients with dMMRs and BRAFV600E mutations had poor prognoses. All superficial Tis and T1 PCCRCs were detected <24 months after the negative colonoscopies. They were distributed throughout the colon and rectum. This study suggested PCCRCs may be invasive cancers in the proximal colon that exhibit dMMRs and/or PIK3CA mutations or missed early CRCs especially superficial lesions.

研究分野：大腸癌

キーワード：PCCRC

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

現在、日本人の大腸癌罹患患者数、死亡者数はともに増加しており、死亡者数は2016年の統計において全癌種の中で第2位、罹患患者数も2013年の統計において全癌種の中で第2位となっている。このため大腸内視鏡における大腸癌の早期発見・早期治療の重要性はますますたかまってきた。このため、大腸内視鏡を用いた健診の重要性が叫ばれるようになり、大腸内視鏡の健診受診率は増加傾向にある。大腸内視鏡にかぎらず、最良な癌のマネジメントは検診で、できるだけ早期の段階で発見し、治療を行い、その後、適切な間隔でサーベイランスを行うことである。大腸癌においては、大腸内視鏡は定期的なサーベイランスによって前癌状態である大腸腫瘍としてみつけることができる。しかし、サーベイランス大腸内視鏡検査をうけていても大腸腫瘍の段階で発見せず、大腸癌としてみつかることがある。このような癌は Interval cancer と呼ばれ、「サーベイランス内視鏡で癌を認めなかった患者において、その所見にもとづいて提示される次の推奨大腸癌検診の時期より前に発見された癌」と定義させている。しかし推奨大腸癌検診の中には便潜血や下血などの有症状も含まれることから、近年では大腸内視鏡におけるサーベイランス中に発見された癌という意味で、Post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC) という概念が提唱され、この発症要因が検討されている。PCCRC を特定する意義は、①見逃し癌や急速発育癌など特殊な大腸癌の拾い出しから、それらの癌の特徴や遺伝子異常を探る事、②大腸内視鏡検査の質や精査を問う為の adenoma detection rate と同等の benchmark があるとされる。そのなかで、PCCRC を登録する上で、サーベイランス間隔の取り決めとして、3年以内、5年以内、10年以内とさまざまな検討がなされているが、概ね3-5年の間隔に設定していることが多い。PCCRCの原因は「見逃し癌」が50%を占めるものの、急速発育癌も含められていることから、PCCRCの成因を調べることは、現在の大腸サーベイランスの問題点を考える上で必要不可欠であるといえる。

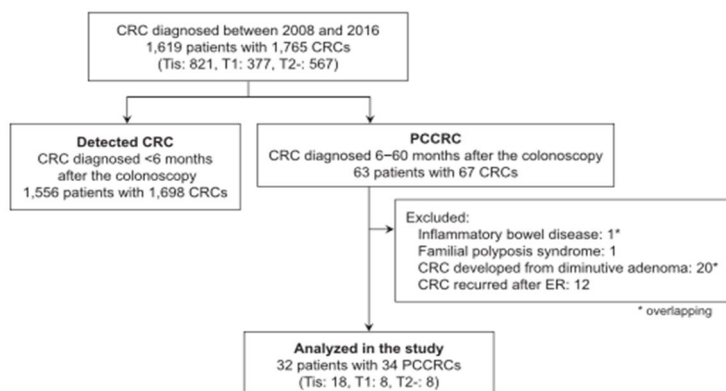
### 2. 研究の目的

多発大腸腫瘍では最初の腫瘍での臨床病理学的所見やゲノムプロファイリングは異時性病変のそれと似通っているため、最初の腫瘍でこれらの所見を検討する事によって、サーベイランス間隔を短縮して行えると考えられる。またサーベイランス間隔が比較的長期間にも関わらず PCCRC が出現しない症例を検討することによって、サーベイランス間隔を延長する事ができる。本研究の目的は PCCRC の臨床病理学的特徴やゲノムプロファイル調べ、大腸内視鏡における大腸癌のサーベイランス方法に寄与することであった。

### 3. 研究の方法

一定の間隔で癌検診を実施していても、検診間隔の間に癌が発見されることがある。大腸癌では、サーベイランス手技は大腸内視鏡であるので、post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC) と呼称され、この発症要因が検討されている。PCCRCの原因は「見逃し癌」が50%を占めるものの、急速発育癌も含まれており、その発症要因は明らかとなっていない。また、日本と海外ではサーベイランス方法が違うことや、海外文献では、Tis 癌は PCCRC に含まれていないことから、本邦における PCCRC の臨床病理学的特徴やゲノムプロファイルを明らかにする必要がある。このため今回、PCCRC の臨床病理学的および遺伝学的特徴について解析を行った。PCCRC は、本研究では既報で最も多く使用されていた5年以内に新たに発見された癌と定義した。

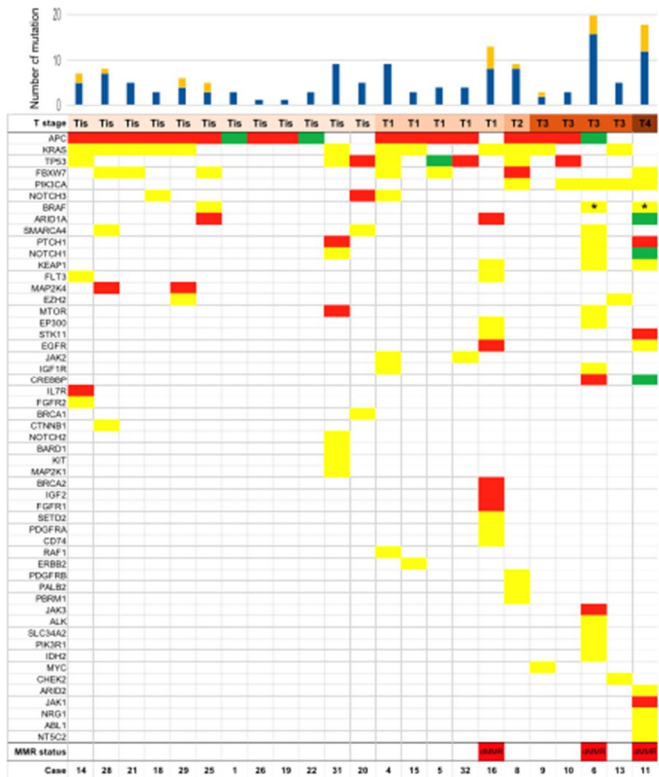
2008年1月から2016年12月までに当院で大腸癌(Tis 癌 810例、T1以降 1027例)と診断された症例を対象として、PCCRC に該当するか検討した。



### 4. 研究成果

PCCRC の頻度は、全大腸癌中1.9%(34/1765)で、Tis 癌 2.2%(18/821)、T1 癌 2.1%(8/377)、T2 以降癌 1.4%(8/567)であった。PCCRC の Tis 癌と T1 以降癌の臨床的特徴は、Tis 癌では前回 CS からの間隔が平均19ヶ月であり、近位結腸/遠位結腸/直腸; 8/7/3 例と近位結腸に多数認められ、側方発育型腫瘍 (laterally spreading tumor;

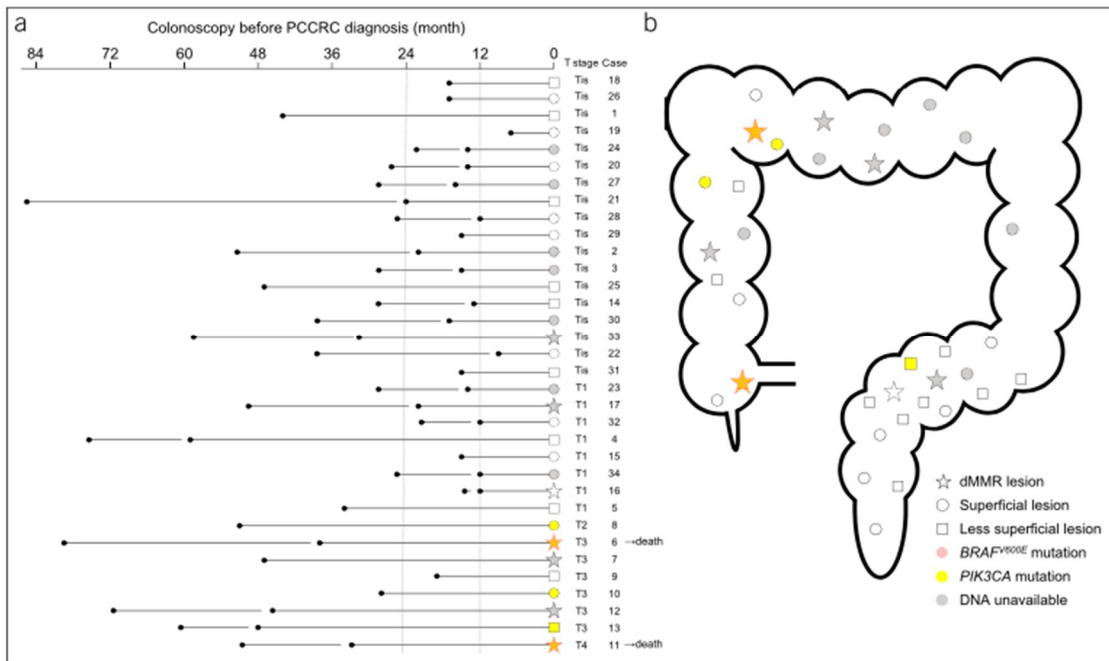
LST) 11 例、polypoid tumor 9 例と LST が半数をしめた。2 つ以上の PCCRC をみとめた症例が 6 例、腺腫をみとめた症例 12 例であった。また 7 例が大腸の襞裏もしくは彎曲部などの視認困難な部位であった。一方 T1 以降癌では前回治療後から平均 30 ヶ月後に PCCRC が同定され、近位結腸/遠位結腸/直腸; 9/5/2 例と近位結腸に多く認められ、リンパ節転移が 4 例、遠隔転移 1 例、原病死 2 例であった。2 つ以上の PCCRC をみとめた症例が 2 例、腺腫をみとめた症例 11 例であった。また 10 例が大腸の襞裏もしくは彎曲部などの視認困難な部位であった。PCCRC の種組織型は Tub1 26 例(76%)、Tub2 5 例(15%)、Pap 1 例(3%)、Por/Muc 2 例(6%)であり、Tis では全例が



Insertion and deletion  
 Single nucleotide variant  
 Category I  
 Category II  
 Category I+II  
 Category I means frameshift indels or nonsense mutations.  
 Category II means missense mutations.  
 \*V600E mutation

tub1 症例であり, Por/Muc 2 例は T2 以深癌であった。以上の結果を海外の研究と比較すると、日本では PCCRC の頻度は低く、近位結腸に局在する癌の割合も多い傾向であることがわかった。次にマイクロサテライト関連大腸癌に関する、難な部位であった。PCCRC の主組織型は Tub1 26 例 (76%), Tub2 5 例 (15%), Pap 1 例 (3%), Por/Muc 2 例 (6%) であり, Tis では全例が tub1 症例であり, Por/Muc 2 例は T2 以深癌であった。以上の結果を海外の研究と比較すると、日本では PCCRC の頻度は

低く、近位結腸に局在する癌の割合も多い傾向であることがわかった。次にマイクロサテライト関連大腸癌に関する、ミスマッチ修復蛋白 (MMR) の MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 の免疫染色を行った。MMR 蛋白の免疫染色を 33 例に施行し, 7 例 (21%) で MMR 欠損 (dMMR) を呈し, 4 例は T2 以深癌, 5 例は近位結腸癌であった。最後に癌の内視鏡的・外科的切除病変のパラフィン埋包切片を用いて癌部と正常部から DNA をマクロダイセクションにて抽出し、癌関連 60 遺伝子が搭載された市販の癌パネル (NCC oncopanel) を用いてライブラリーを作成後に、次世代シーケンサーでのキャプチャ・シーケンスを施行した。Quality Check が通過可能であった 23 例について検討を行ったところ、全体では APC, KRAS, TP53 に変異を多く認めた。T2 以深癌は 6 例中 5 例 (83%) に PIK3CA 変異を認め, TCGC の T2 以深癌での変異率 (27.1%) と比べて明らかに高かった。残りの 1 例も WNT signaling と TGFβ signaling の下流にある MYC に変異を認めた症例であった。また dMMR かつ BRAF V600E 変異を示した 2 例は原癌死例であった。以上をまとめると見逃し癌と考えられた Tis/T1 癌のうち表在型早期癌を約半数に認めた。急速に進行したと考えられた T2 以深癌は約 2 割で、近位結腸癌の dMMR や PIK3CA 変異を示す特徴を認め、特に近位結腸癌の BRAF V600E 変異を示す dMMR 例は予後不良であることが同定された。



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 Tanaka Hidenori, Urabe Yuji, Oka Shiro, Shimohara Yasutsugu, Nishimura Tomoyuki, Inagaki Katsuaki, Okamoto Yuki, Matsumoto Kenta, Yamashita Ken, Sumimoto Kyoku, Ninomiya Yuki, Yuge Ryo, Tanaka Shinji, Chayama Kazuaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Clinical Features and Genomic Characterization of Post-Colonoscopy Colorectal Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Translational Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 e00246 ~ e00246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14309/ctg.0000000000000246	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 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 卜部祐司 田中 信治 茶山 一彰
2. 発表標題 post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC)の臨床的・遺伝学的特徴
3. 学会等名 第100回日本内視鏡学会(JDDW2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tanaka H., Urabe Y., Oka S., Shimohara Y., Nishimura T., Inagaki K., Okamoto Y., Matsumoto K., Yamashita K., Sumimoto K., Ninomiya Y., Yuge R., Tanaka S., Chayama K.
2. 発表標題 CLINICAL FEATURES AND GENOMIC CHARACTERIZATION OF POST-COLONOSCOPY COLORECTAL CANCER
3. 学会等名 United European Gastroenterology Week 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020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
---------	---------