

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09011

研究課題名（和文）ゲノム解析に基づいた最適な大腸癌周術期化学療法選択システムの開発

研究課題名（英文）Establishment of new selection system for adjuvant chemotherapy of colorectal cancer

研究代表者

沖 英次 (OKI, Eiji)

九州大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号：70380392

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）：遺伝子発現検査とゲノム検査で大腸癌のサブタイプを分類し術後の治療方針を決定する遺伝子診断システムの開発を行った。Budding signatureを利用した新しい術後予後予測システムを作成、budding signatureが癌の予後予測に使用できることを臨床例で確認した。そのほか、ctDNAを用いた大腸癌術後症例の前向き観察研究を行った。症例毎に異なるセットのパネルを用いて、ctDNAを同定するカスタムメイドの方法により、術後4週時点で血中循環腫瘍DNA陽性は、陰性と比較して、再発リスクが著しく高いことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大腸癌は切除可能であっても、3割程度の患者が術後に再発する。本検討により、これら遺伝子検査が、腫瘍マーカーや画像検査と比較して鋭敏、迅速に術後の再発予測ができることが明らかとなった。これら方法を使い、再発しにくい患者、再発しやすい患者を層別化し、術後の治療を省略する、もしくは強力な術後治療を行うことができる。結果的に大腸癌の予後が飛躍的に改善することが期待される。

研究成果の概要（英文）：Collaborated with other universities and companies to develop a genetic diagnosis system for the purpose of determining postoperative treatment strategy through genome testing. In collaboration with Sysmex, we developed a new postoperative prognostic system using budding signature, and confirmed in clinical cases that budding signature can be used to predict the prognosis of cancer. In collaboration with Natera, we conducted a prospective observational study of postoperative colorectal cancer cases using ctDNA. In this ctDNA assay, whole exome sequencing (WES) is performed on surgical specimens, and a custom panel of 16 gene sets is selected for each case, taking tumor-specific single nucleotide substitution variants (SNVs) into account. We found that a positive circulating tumor DNA in the blood at 4 weeks postoperatively was associated with a significantly higher risk of recurrence compared with negative results.

研究分野：消化器外科学

キーワード：ゲノム検査 遺伝子検査 遺伝子サブタイプ ctDNA 大腸癌 術後補助療法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がんの治療手段は、外科治療、薬物療法、放射線治療、それに免疫療法を加えた4つのアプローチの治療法があり、それらを効果的に組み合わせることで予後を向上させる。外科的治療は100年以上の歴史があり、一部のがんは外科切除によって治癒する。Stage I/II と分類される消化器系の癌では切除により80%近くが治癒する。しかし、その後20%以上が再発する。この再発は、肉眼的に探知できない残存がん細胞が、免疫システムを回避して増殖することから生じる。私たちはこれまで、他大学や企業と協力し、遺伝子発現検査とゲノム検査で大腸癌のサブタイプを分類し術後の治療方針を決定する遺伝子診断システムの開発を行ってきた。

2. 研究の目的

本研究では、これまでの検討で発見した事象から基礎的研究、臨床研究を進展させ、さらに進化した新規のゲノム診断検査法を独自開発し、画期的な周術期治療プログラムを確立することを目標にしている。

3. 研究の方法

1) Budding signature を利用した新しい術後予後予測システムの開発: シスメックス社と協力して作成した534例の大腸癌のパラフィン包埋切片から cDNA マイクロアレイ解析を行った。budding に関係する遺伝子発現が高い腫瘍と、低い腫瘍のクラスター解析から、budding に関連する7遺伝子を抽出した。それら遺伝子発現から molecular budding signature (MBS) スコアを算出し再発予測プログラムを作成した。

2) ctDNA を用いた前向き観察研究: ナテラ社と協力し、結腸・直腸癌の周術期治療における ctDNA による MRD (minimal residual disease) 検査の重要性を示すための前向き観察研究を行った。この ctDNA アッセイでは手術検体を使った全エクソーム解析 (Whole exome sequencing: WES) を行い、症例ごとに腫瘍特異的な1塩基置換変異 (SNV) を加味した16の遺伝子セットを選択し、カスタムパネルを作成する。すなわち、症例毎に異なるセットのパネルを用いて、MRD を同定するカスタムメイドの ctDNA システムである。

4. 研究成果

1) Budding signature を利用した新しい術後予後予測システムの開発

7つの遺伝子 (MSLN, SLC4A11, WNT11, SCEL, RUNX2, MGAT3, FOXC1) の log2 の平均値を用いて molecular budding signature (MBS) スコアを算出した。

腫瘍の budding の程度が高い大腸癌は、budding の程度が低い大腸癌よりも MBS スコアが高い ($P < 0.0001$) (図1)。ステージ II ($P = 0.0077$) およびステージ III ($P = 0.0003$) の大腸癌患者において、MBS 低値群は MBS 高値群よりも無再発生存率 (RFS) が良好であった (図2)。多変量解析の結果、MBS スコアは II 期 ($P = 0.0257$) および III 期 ($P = 0.0022$) の両患者において独立した予後因子であることが明らかとなった。

図1 molecular budding signature scores according to tumor budding status.

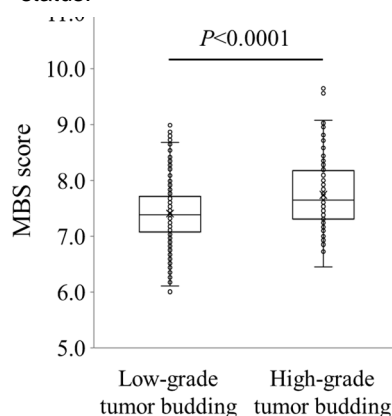
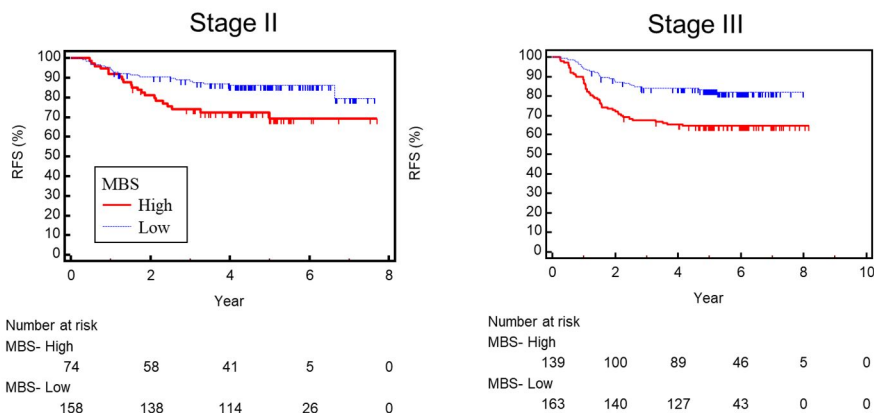


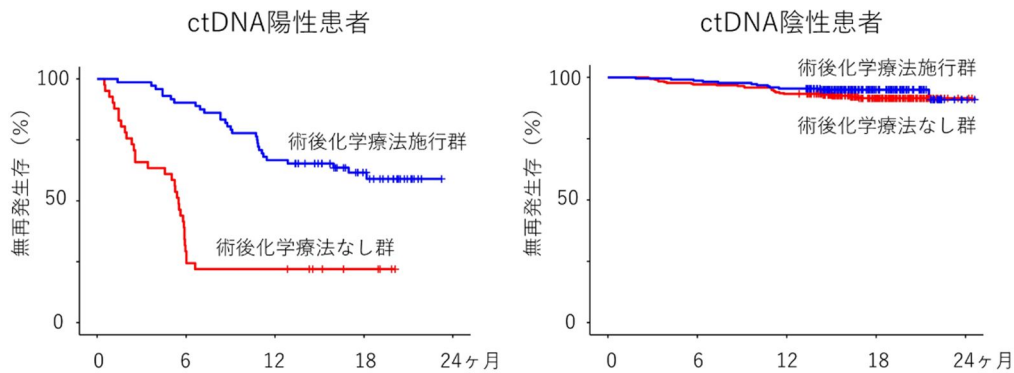
図2 Relapse-free survival curves of patients with high-score and low-score in molecular budding signature according to cancer stage.



2) ctDNA を用いた前向き観察研究

GALAXY 試験では、2020年6月から2021年4月の間に登録された1,563例のうち、十分な臨床情報と血中循環腫瘍DNAの結果が揃っている1,039例の結果を中間解析として解析した。術後4週時点で血中循環腫瘍DNA陽性は、陰性と比較して、再発リスクが著しく高く、18ヶ月時点での無病生存割合は血中循環腫瘍DNA陽性では38.4%、陰性では90.5%であった(HR 10.0、 $P < 0.0001$)。さらに、Stage II/IIIの症例において、術後4週時点でctDNA陽性の場合、術後補助化学療法を受けなかった症例では18ヶ月時点での無病生存割合が22.0%であったのに対し、術後補助化学療法を受けると61.6%まで再発リスクが低下することが明らかとなった(HR 6.59、 $P < 0.0001$)。一方、術後4週時点でctDNA陰性例では、術後補助化学療法を受けなかった症例は18ヶ月時点での無病生存割合が91.5%、術後補助化学療法を受けた症例は94.9%と統計学的な有意差は認められなかった(HR 1.71、 $P = 0.16$)(図3)。この結果から、術後にctDNAを測定することで、大腸がん患者の再発リスクに応じた術後補助化学療法の選択ができることが期待される。

図3 ctDNA陽性患者、陰性患者における術後補助療法の効果の違い



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Oki E, Shinto E, Shimokawa M, Yamaguchi S, Ishiguro M, Hasegawa S, Takii Y, Ishida H, Kusumoto T, Morita M, Tomita N, Shiozawa M, Tanaka M, Ozawa H, Hashiguchi Y, Ohnuma S, Tada S, Matsushima T, Hase K.	4. 巻 21
2. 論文標題 Evaluation of a 55-gene classifier as a prognostic biomarker for adjuvant chemotherapy in stage III colon cancer patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Cancer .	6. 最初と最後の頁 0000-0000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-021-09088-6.	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 Yothers G, Venook AP, Oki E, Niedzwiecki D, Lin Y, Crager MR, Chao C, Baehner FL, Wolmark N, Yoshino T	4. 巻 13
2. 論文標題 Patient-specific meta-analysis of 12-gene colon cancer recurrence score validation studies for recurrence risk assessment after surgery with or without 5FU and oxaliplatin	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Gastrointest Oncol .	6. 最初と最後の頁 0000-0000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/jgo-21-620.	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 Oki E, Ando K, Taniguchi H, Yoshino T, Mori M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Sustainable Clinical Development of Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Gastroenterol Surg	6. 最初と最後の頁 37-45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12503.	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 Fontana E, Meyers J, Sobrero A, Iveson T, Shields AF, Taieb J, Yoshino T, Souglakos I, Smyth EC, Lordick F, Moehler M, Giraut A, Harkin A, Labianca R, Meyerhardt J, Andre; T, Boukovinas I, Lonardi S, Saunders M, Vernerey D, Oki E, Georgoulas V, Ben-Aharon I, Shi Q.	4. 巻 39
2. 論文標題 Early-Onset Colorectal Adenocarcinoma in the IDEA Database: Treatment Adherence, Toxicities, and Outcomes With 3 and 6 Months of Adjuvant Fluoropyrimidine and Oxaliplatin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 4009-4019
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1200/JCO.21.02008	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 Yoshino T, Argils G, Oki E, Martinelli E, Taniguchi H, Arnold D, Mishima S, Li Y, Smruti BK, Ahn JB, Faud I, Chee CE, Yeh KH, Lin PC, Chua C, Hasbullah HH, Lee MA, Sharma A, Sun Y, Curigliano G, Bando H, Lordick F, Yamanaka T, Tabernero J, Baba E, Cervantes A, Ohtsu A, Peters S, Ishioka C, Pentheroudakis G.	4. 巻 32
2. 論文標題 Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis treatment and follow-up of patients with localised colon cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Oncol	6. 最初と最後の頁 1496-1510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.annonc.2021.08.1752.	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 Oki E, Watanabe J, Sato T, Kagawa Y, Kuboki Y, Ikeda M, Ueno H, Kato T, Kusumoto T, Masuishi T, Yamaguchi K, Kanazawa A, Nishina T, Uetake H, Yamanaka T, Yoshino T.	4. 巻 6
2. 論文標題 Impact of the 12-gene recurrence score assay on deciding adjuvant chemotherapy for stage II and IIIA/B colon cancer: the SUNRISE-DI study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ESMO Open .	6. 最初と最後の頁 0000-0000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.esmoop.2021.100146.	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 Shinto Eiji, Oki Eiji, Shimokawa Mototsugu, et al.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Enhanced Clinical Utility of Molecular Budding Signature as a Recurrence Risk Determinant in Stage II and III Colon Cancer Patients	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-023-13594-1	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 Kotani Daisuke, Oki Eiji, Nakamura Yoshiaki, et al.	4. 巻 29
2. 論文標題 Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Medicine	6. 最初と最後の頁 127 ~ 134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41591-022-02115-4	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 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 沖 英次、竹政伊知朗、加藤健志、吉野孝之、谷口浩也、中村能章、小谷大輔、衣斐寛倫、山中竹春、安藤幸滋、森 正樹
2. 発表標題 Current status and future perspectives of clinical research in colorectal surgery: Establishment of evidence by integration of art and science
3. 学会等名 第75回 日本消化器外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 沖 英次
2. 発表標題 Genome医療は外科医の臨床を変えるか
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会総会（招待講演）
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
研究分担者	北尾 洋之 (KITAO Hiroyuki) (30368617)	九州大学・大学院薬学研究院・教授 (17102)	

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