

令和 6 年 5 月 16 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07235

研究課題名（和文）大腸癌治療薬の基礎解析データからの血中循環バイオマーカー同定と生物学的意義の解析

研究課題名（英文）Identification and Analysis of Circulating Biomarkers in Colorectal Cancer Treatment: Insights from Basic Data

研究代表者

末永 光邦（Mitsukuni, Suenaga）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授

研究者番号：70462223

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、基礎研究から得られた候補バイオマーカーを臨床サンプルで検証した。がん細胞パネル・インフォマティクスを用いて、レゴラフェニブ感受性のバイオマーカーの候補を同定した。感受性のある大腸がん株では、MMPs に属する液性因子Xレベルの増加が見られたが、耐性株では有意な変化は認めなかった。すでに臨床サンプル用いたデータからMMPs因子の液性因子XとYがレゴラフェニブの有効性に関与することを確認しており、基礎と臨床データの解析結果を2024年の国際学会で報告した。レゴラフェニブと液性因子Yに対する抗体またはFTD/TPIの併用療法の可能性も示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

バイオマーカーの臨床応用には、本研究で行ったような信頼性の高い基礎データに基づいてバイオマーカーを検証するプロセスが不可欠である。臨床試験においても前向きな検証プロセスを通じて、有望なバイオマーカー候補の同定と臨床応用にむけたアプローチが必要である。

研究成果の概要（英文）：In this study, candidate biomarkers obtained from basic research were validated in clinical samples. Using a cancer cell panel informatics approach, candidate biomarkers for regorafenib sensitivity were identified. An increase in the levels of soluble factor X of MMPs was observed in the sensitive colorectal cancer cell line, but significant changes were not observed in the resistant cell line. Already, data from clinical samples have confirmed that soluble factors X and Y of MMPs are involved in the effectiveness of regorafenib, and the results of analysis of both basic and clinical data were reported at an international conference in 2024. The possibility of combination therapy with regorafenib and antibodies against factor Y or FTD/TPI is also suggested.

研究分野：腫瘍内科

キーワード：効果予測マーカー

1. 研究開始当初の背景

我が国の主要ながんである大腸がんにおいては、免疫チェックポイント阻害薬など新たな治療薬が、近年、導入されている。しかしその効果予測バイオマーカーの開発は、十分に進んでいない。客観的で個別化医療に有効な指標となるバイオマーカーを探索するため、我々は、がん細胞パネルやトランスクリプトームデータを用いた統合解析に基づき、信頼性の高いバイオマーカー候補を抽出し、非網羅的に臨床検証する効率的な手段を模索してきた。本研究では、これらの方法論を FTD/TPI のバイオマーカー探索等に適用し、基礎研究との連携によるバイオマーカー探索法の有用性を検証するとともに、新規バイオマーカーの同定とその機能的意義の検証を目指す。本研究を通じて、我々の基礎研究解析に基づくバイオマーカー探索法がより確立され、また大腸がんのより合理的な薬剤投与レジメンが構築されることが期待される。

本邦における大腸がんによる死亡率は近年肺がんに続いて二位に位置づけられており、男性では三位、女性で一位と性別を問わずに社会的問題となっている。大腸がんでは、血管新生を標的とするレゴラフェニブやがん細胞の DNA に作用する FTD/TPI の承認以降、他がん腫と同様に免疫チェックポイント阻害剤が近年承認され、注目されている。しかし、免疫チェックポイント阻害剤の有効性はマイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する大腸がんに限定され、進行・再発大腸がんの約 3% にしか適応とならない。したがって、これまでに導入されてきた薬剤を含め、事前にその有効性を予測し、効果を早期に判断し、治療の続否を迅速に判断することが重要である。しかし、これらを可能にするバイオマーカーは細胞障害性抗がん剤、免疫チェックポイント阻害剤ともに極めて不十分である。また、有効性だけでなく薬剤による副作用を予測することで至適な薬剤の投与方法を見出すことも薬効を最大限に患者の予後改善に反映させる上で不可欠である。近年は、がん種を超えて次世代シーケンサーで包括的な解析を行うがん遺伝子パネル検査が本邦で承認されたが、大腸がんでは標準治療に不応となった患者がほとんどであり、また治験参加の可能性も 10% にも満たない。このように大腸がんでは、治療選択肢が増えているが対象は限定されており、新しい効果的なバイオマーカーが切望されている。

2. 研究の目的

本研究は、大腸がんの治療薬に関する効果的なバイオマーカーの同定を目的とし、基礎研究と連携し、独自の薬剤感受性関連データベースを有効利用するところに特色があり、独創性がある。同定されたマーカーは、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、後ろ向き研究に比較して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。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

本研究は、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。先行研究において、レゴラフェニブを投与された 80 症例、FTD/TPI を投与された 130 例の臨床血液サンプルを採取し、保存している。レゴラフェニブについては、すでにケモカイン、Matrix metalloproteinase (MMP) に関するシグナル伝達系が治療効果に関するバイオマーカー候補であることが判明している。これらの候補マーカーの有用性をさらに検証するとともに、相互の関連性を検討する。また、MMP に関しては、中和抗体を用い、レゴラフェニブへの薬剤感受性に対する機能的関与を評価する。他方、FTD/TPI については、基礎研究レベルで、感受性予測マーカーおよび耐性関連因子に関するデータを取得する。また、同定された候補因子のバイオマーカーとしての有用性を、血液検体を用い、検証する。さらにマーカーとしての有用性が検証された因子については、基礎実験レベルで、FTD による細胞増殖阻害効果に対する機能的な関与を解明する。

研究計画・方法は以下のとおりである。

1. がん細胞パネル - インフォーマティクス、およびトランスクリプトーム解析により絞り込まれたマーカー候補因子に関し、臨床サンプル 210 例での発現レベルと治療効果を相関解析し、効果予測バイオマーカーとしての有用性を検討する。
2. 有用と判断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基礎実験を行い、機能的関与の解析を行う。
3. 得られた結果の総合解析により、新たな薬剤投与レジメンの構築を行う。また、新規併用療法の可能性について評価する。

(補足)

がん細胞パネルインフォーマティクス 公益財団法人がん研究会 (以下、「がん研究会」という) において開発された 39 細胞からなるヒトがん細胞株パネルを用い、薬剤感受性と相関して発現するタンパク質、遺伝子、ゲノム変異を抽出できる (Dan et al. Cancer Res 2002)。

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 制がん剤やがんの生存因子の阻害剤の作用と関連する遺伝子発現に関する独自のデータベース JFCR_LinCAGE 等を用い、遺伝子発現データから薬剤の作用と関連して発現する因子を抽出する (Mashima et al. Cancer Sci 2015)。

4. 研究成果

基礎研究においては、がん細胞パネルレーインフォーマティクスを用いて MMPs がレゴラフェニブ感受性のバイオマーカーの候補であることを見出した。3種類の大腸がん細胞株のレゴラフェニブに対する感受性を確認した後、感受性株 A ではレゴラフェニブ薬剤処理後に MMPs に属する液性因子 X レベルの増加を認めたが、耐性株 B ではレゴラフェニブ薬剤処理後に有意な変化を認めなかった。臨床サンプルを用いて 4 種類の MMPs 因子の血清濃度について解析を行ない、液性因子 X と Y がレゴラフェニブの有効性のバイオマーカーになり得ることを確認した。これらの結果から、大腸がんに対してレゴラフェニブと液性因子 Y に対する抗体もしくは FTD/TPI との併用療法の可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 末永光邦、植竹宏之	4. 巻 43
2. 論文標題 化学療法中の消化器関連有害事象に対する治療アプローチ～コロナ禍が医療現場へもたらす負担～	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本腹部救急医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1～7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 末永光邦、植竹宏之	4. 巻 48
2. 論文標題 進行・再発大腸癌の薬物療法	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 メディカル・サイエンス・ダイジェスト	6. 最初と最後の頁 139～142
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Noji R, Tohyama K, Kugimoto T, Kuroshima T, Hirai H, Tomioka H, Michi Y, Tasaki A, Ohno K, Ariizumi Y, Onishi I, Suenaga M, Mori T, Okamoto R, Yoshimura R, Miura M, Asakage T, Miyake S, Ikeda S, Harada H, Kano Y	4. 巻 14
2. 論文標題 Comprehensive Genomic Profiling Reveals Clinical Associations in Response to Immune Therapy in Head and Neck Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3476～3476
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers14143476	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 SUENAGA MITSUKUNI, ZHANG WU, MASHIMA TETSUO, SCHIRRIPA MARTA, CAO SHU, OKAZAKI SATOSHI, BERGER MARTIN D., MIYAMOTO YUJI, BARZI AFSANEH, YAMAGUCHI TOSHIHARU, LENZ HEINZ-JOSEF	4. 巻 18
2. 論文標題 Potential Molecular Cross Talk Among CCR5 Pathway Predicts Regorafenib Responsiveness in Metastatic Colorectal Cancer Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Genomics - Proteomics	6. 最初と最後の頁 317～324
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/cgp.20262	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, 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 21
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 285 ~ 295
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 Kumaki Yuichi, Olsen Steve, Suenaga Mitsukuni, Nakagawa Tsuyoshi, Uetake Hiroyuki, Ikeda Sadakatsu	4. 巻 28
2. 論文標題 Comprehensive Genomic Profiling of Circulating Cell-Free DNA Distinguishes Focal MET Amplification from Aneuploidy in Diverse Advanced Cancers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Oncology	6. 最初と最後の頁 3717 ~ 3728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/curroncol28050317	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 Kobayashi Kazuo, Sugiyama Erika, Shinozaki Eiji, Wakatsuki Takeru, Tajima Masataka, Kidokoro Hiyori, Aoyama Takeshi, Nakano Yasuhiro, Kawakami Kazuyoshi, Hashimoto Koki, Suenaga Mitsukuni, Hama Toshihiro, Yamaguchi Kensei	4. 巻 87
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 767 ~ 777
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 末永 光邦, 植竹 宏之	4. 巻 48
2. 論文標題 【大腸がん診療の最近の進歩】進行・再発大腸癌の薬物療法	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 139-142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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、YAMAUCHI SHINICHI、MORIKAWA RYO、NOJI RIKA、KANO YOSHIHITO、TOKUNAGA MASANORI、KINUGASA YUSUKE	4. 巻 38
2. 論文標題 Chemotherapy and COVID-19 Vaccination in Patients With Gastrointestinal Cancer	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 1278 ~ 1284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.13566	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11件(うち招待講演 0件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Mitsukuni Suenaga, Shinichi Yamauchi, Yuya Sato, Rika Noji, Ryo Morikawa, Yoshihito Kano, Masanori Tokunaga, Yusuke Kinugasa
2. 発表標題 Impact of chemotherapy on COVID-19 vaccination in gastrointestinal cancer patients.
3. 学会等名 2023 the Japanese Society of Medical Oncology Annual Meeting
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Rika Noji, Ryo Morikawa, Takehiko Mori, Hiroyuki Harada, Mitsukuni Suenaga, Yoshihito Kano
2. 発表標題 Monitoring for Immunotherapy in Head and Neck Cancer by Liquid Biopsy.
3. 学会等名 2023 the Japanese Society of Medical Oncology Annual Meeting
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoshihito Kano, Shingo Sato, Sadakatsu Ikeda, Mitsukuni Suenaga, Takehiko Mori
2. 発表標題 Establishment of training program for medical oncologist in the era of new medical specialty board system
3. 学会等名 2023 the Japanese Society of Medical Oncology Annual Meeting
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ryo Morikawa, Kentaro, Shuntaro Yasuda, Rika Noji, Satoru Aoyama, Yoshihito Kano, Shingo Sato, Sadakatsu Ikeda, Masashi Nagata, Takehiko Mori, Mitsukuni Suenaga
2. 発表標題 Identification of risk factors for gastrointestinal irAEs associated with immune checkpoint inhibitors
3. 学会等名 2023 the Japanese Society of Medical Oncology Annual Meeting
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mitsukuni Suenaga, Shinichi Yamauchi, Yuya Sato, Rika Noji, Ryo Morikawa, Yoshihito Kano, Masanori Tokunaga, Yusuke Kinugasa
2. 発表標題 Impact of chemotherapy on COVID-19 vaccination in patients with gastrointestinal cancer
3. 学会等名 2023 ASCO GI Cancers Symposium (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ryo Morikawa, Kentaro Nitta, Shuntaro Yasuda, Rika Noji, Yoshihito Kano, Shingo Sato, Sadakatsu Ikeda, Masashi Nagata, Takehiko Mori, Mitsukuni Suenaga
2. 発表標題 Identification of risk factors for gastrointestinal irAEs associated with immune checkpoint inhibitors
3. 学会等名 2023 ASCO GI Cancers Symposium (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takeshi Yamada, Nobuhisa Matsuhashi, Takao Takahashi, Keiji Hirata, Takeshi Nagasaka, Yuki Nakamura, Kazuhiro Sakamoto, Keiji Koda, Kazuhiro Hiramatsu, Hiroshi Matsuoka, Hidekazu Kuramochi, Hideyuki Ishida, Kozo Kataoka, Hajime Yokomizo, Yoshinori Kagawa, Mitsukuni Suenaga, Ryo Ohta, Akihisa Matsuda, Hiroshi Yoshida
2. 発表標題 Impact of RAS and BRAF heterogeneity on the efficacy of EGFR blockade in patients with metastatic colorectal cancer
3. 学会等名 2023 ASCO GI Cancers Symposium (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mitsukuni Suenaga, Shinichi Yamauchi, Taiki Masuda, Marie Hanaoka, Noriko Iwata, Yuya Sato, Yuya Sato, Chiharu Tomii, Masanori Tokunaga, Yusuke Kinugasa
2. 発表標題 COVID-19 vaccination in gastrointestinal cancer patients during chemotherapy at a single institute experience
3. 学会等名 2022 the Japanese Society Of Medical Oncology Annual Meeting
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Matsumiya Yuriko, Suenaga Mitsukuni, Ishikawa Toshiaki, Hanaoka Marie, Iwata Noriko, Masuda Taiki, Yamauchi Shinichi, Tokunaga Masanori, Kinugasa Yusuke.
2. 発表標題 Clinical significance of Bacteroides fragilis as potential prognostic factor in colorectal cancer patients
3. 学会等名 ASCO 2022 Gastrointestinal Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Suenaga Mitsukuni, Yamauchi Shinichi, Masuda Taiki, Hanaoka Marie, Iwata Noriko, Sato Yuya, Tomii Chiharu, Tokunaga Masanori, Kinugasa Yusuke
2. 発表標題 COVID-19 vaccination in gastrointestinal cancer patients receiving chemotherapy: A single institute experience
3. 学会等名 ASCO 2022 Gastrointestinal Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松宮由利子、末永光邦、角田龍太、岩田乃理子、増田大機、山内慎一、松山貴俊、徳永正則、石川敏昭、絹笠祐介.
2. 発表標題 大腸癌術後患者におけるBacteroides fragilisと予後の検討.
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
研究 分担 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)	

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