

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07981

研究課題名（和文）大腸T1癌における転移リスク層別化モデルの確立

研究課題名（英文）Construction of risk model of lympho node metastasis for T1 colorectal carcinomas

研究代表者

田中 信治（Tanaka, Shinji）

広島大学・病院（医）・名誉教授

研究者番号：00260670

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）：我々は次世代シーケンサーを用いて大腸LSTの成因、発癌、浸潤のゲノム変化の検討を行った。20mm以上の大腸LST結節混在型21病変〔男性9例（42.6%）、直腸腫瘍7例（33.3%）、腫瘍径37±11mm、ESD 20例、手術 1例〕。各症例の結節部と辺縁をNBIおよびクリスタルバイオレットにて拡大内視鏡観察を施行し、全74箇所より生検を行った。Tis癌の発生は WNT/TGFβ p53 RTK/RAS/MAPK経路によって発生し、最も頻度が高いのはWNT/TGFβ経路であった。一方でPIK経路はT1以深癌の発生に関与する発癌経路の可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大腸早期癌のclonal evolutionについて解析を行い、がんになることで様々なゲノム変異が起こることが解明された。この研究結果からがんへの化学療法に対する創薬や大腸癌の予防医学に対する治療が可能になることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Tis carcinogenesis occurred by the WNT/TGFβ p53 RTK/RAS/MAPK pathway, with the WNT/TGFβ pathway being the most frequent. On the other hand, the PIK pathway was suggested as a possible oncogenic pathway involved in the development of cancers deeper than T1.

研究分野：消化器内科

キーワード：大腸T1癌 ゲノム解析

1. 研究開始当初の背景

近年の内視鏡技術の進歩により粘膜下層へ浸潤する大腸癌であっても一括摘除が可能となり、これに伴い T1-CRC で、リンパ節転移の可能性のない病変に対しては内視鏡治療が行われている。さらに外科手術症例でもリンパ節転移リスクがあることや術後の偶発症の危険性から、T1-CRC のなかでも数パーセントのリンパ節転移の病変であれば内視鏡治療は許容されるという認識も広がりつつある。しかしながらこのようなリンパ節転移の危険性のある病変に対して内視鏡治療を行うためには、リンパ節転移リスクを正確に予測することが重要である。われわれはこれまで、T1-CRC において詳細な浸潤形式と病理組織所見を検討しており、大腸浸潤部の組織型や簇出、粘膜筋板の状態によってリンパ節転移との関連を報告している。しかしながら、病理所見のみでは転移リスクを完全に予測するのは困難であり、リンパ節転移の病理組織学的予測因子に加えて、転移・浸潤に特異的なゲノムバイオマーカーの同定は必須であると考えられる。

近年、癌ゲノム研究は研究機器の進歩により従来の Candidate gene approach からゲノム網羅的な解析に移行しつつある。各社より発売された次世代シーケンサーは従来の Sanger 型シーケンサーと比べてゲノム網羅的な解析が短時間・低コストで行えるようになった。最近、これに伴いアメリカ国立衛生研究所や国際癌コンソーシアムから多数検体を用いた各種癌でのゲノム変化の包括的な解析が行われている。大腸癌においても次世代シーケンサーを用いた大規模な癌ゲノム研究が行われており、大腸癌におけるゲノム異常が同定されている (Nat Genet. 2013;45(2):136-44.)。しかしながらこれらの解析は進行癌で行われた包括的な研究であり、T0,T1-CRC のような比較的早期な癌での解析は行われていない。

2. 研究の目的

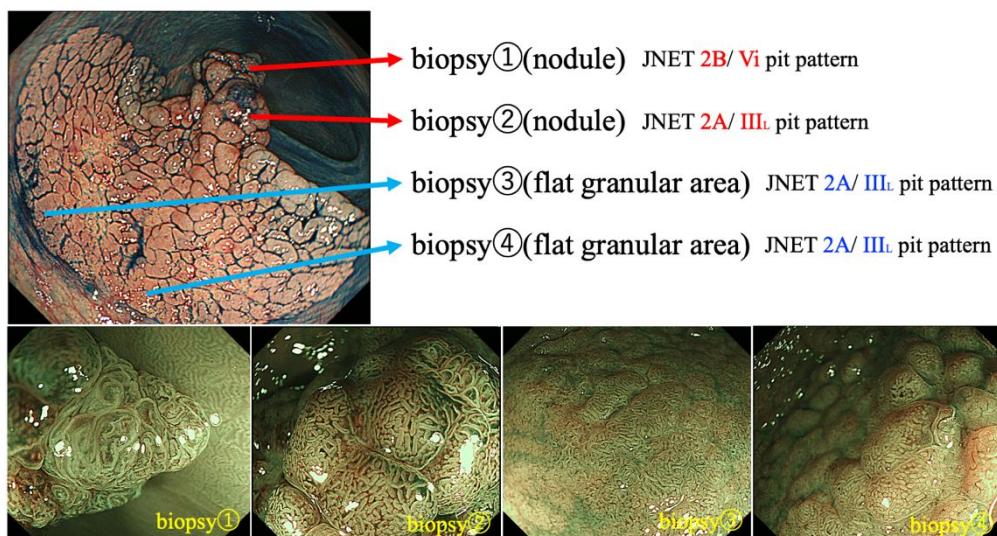
内視鏡技術の進歩により、大腸の粘膜下層浸潤癌(T1-CRC)の内視鏡的完全摘除も可能となったが、T1-CRC はリンパ節転移の危険性があり、内視鏡摘除病変の取り扱いには詳細なリンパ節転移の予後予測が必須といえる。近年、ゲノム変化の包括的かつ高解像度の解析によって大腸癌でのゲノム変異が明らかになったが、これらは進行癌検体を用いた包括的な研究であり、比較的早期の段階である T1-CRC での解析は行われていない。本研究の目的は、T1-CRC で癌関連遺伝子の網羅的解析を行うことによって、癌の浸潤や転移に関するドライバー変異を同定し、T1-CRC の内視鏡摘除病変の取り扱いに必要な大腸癌転移リスクの層別化モデルを構築することにある。本研究の成果により浸潤・転移リスクの低い T1-CRC で外科的な追加切除を回避できることが期待される。

3. 研究の方法

対象は 2019 年 8 月から 2020 年 11 月に当院で加療された 20mm 以上の大腸 LST 結節混在型 21 病変 [男性 9 例 (42.6%)、直腸腫瘍 7 例 (33.3%)、腫瘍径 37 ± 11mm, ESD 20 例, 手術 1 例]。各症例の結節部と辺縁の組織を全エキソン解析し、公共データベースを用いて病的変異を同定した。同一症例で結節と辺縁のゲノム変異を対比し、腫瘍のクローン進化を検討した。(図 1)



✓ We obtained 3-4 tissues from nodules and flat granular areas in each lesion and extracted DNA.

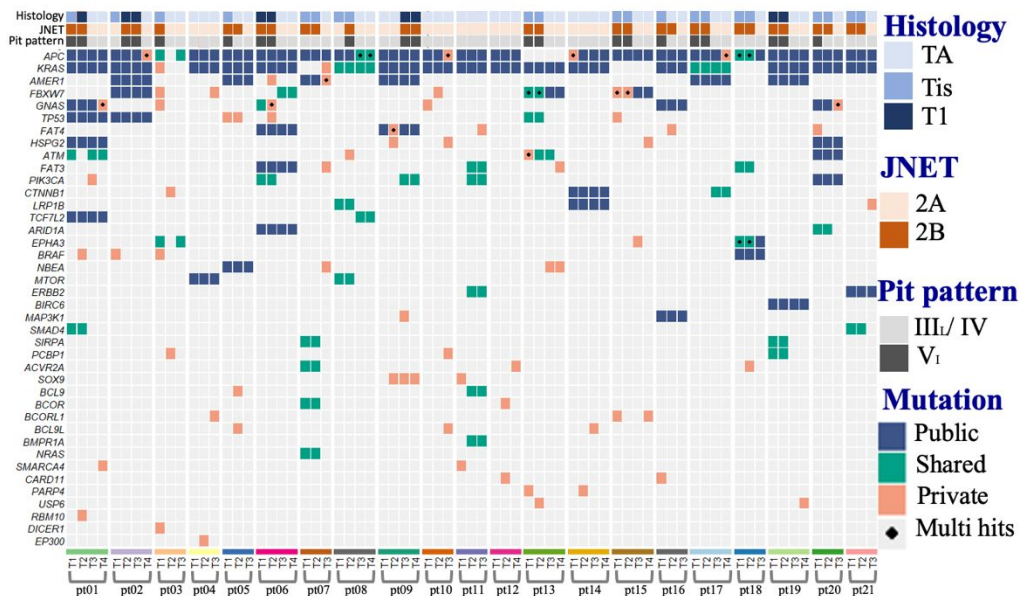


4. 研究成果

病理組織所見は tubular adenoma (TA) 4 例, Tis 13 例, T1b 3 例, T2 1 例であった。遺伝子変

異量 (TMB) は $2.79 \pm 1.51/\text{Mb}$ で、10 を超える TMB-H は認めなかった。結節、辺縁に共通する変異を全症例で認め、共通する変異は、APC を 20 例 (95%) で、9 例 (43%) は 2nd hit も認めた。APC の変異を認めなかった 1 例に BRAF の変異を認めた。KRAS は 16 例 (76%) に認め、ついで AMER1, FBXW7 に変異が認められた。TA の 4 例の結節では、クローン進化を認めなかったが、結節部が Tis の 13 例は、p53 経路の変異を 2 例 (TP53 1 例, ATM 1 例), WNT/TGFB 経路の変異を 6 例 (FBXW7 3 例, SMAD4 2 例, ARID1A 1 例), RTK/RAS/MAPK 経路の変異は 4 例 (KRAS 1 例, NRAS 1 例, APC 1 例, EGFR 1 例) に認めた。上記以外の経路の変異は MTOR 1 例であった。3 例で、結節にクローン進化を認めなかった。結節が T1 以深癌の 4 例は、PIK 経路の変異を 3

図2



例 (PIK3CA 2 例, AKT1 1 例), RTK/RAS/MAPK 経路の変異を 1 例 (ERBB4 1 例) に認めた。また PIK 経路の変異は T1 以深癌以外で認めなかった。(図 2)

Tis 癌の発生は WNT TGFB p53 RTK/RAS/MAPK 経路によって発生し、最も頻度が高いのは WNT/TGFB 経路であった。一方で PIK 経路は T1 以深癌の発生に与する発癌経路の可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 ト部祐司, 岡 志郎, 田中信治
2. 発表標題 側方発育型大腸腫瘍におけるクローン進化の解析
3. 学会等名 第7回 Gastro plus
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasutsugu Shimohara, Yuji Urabe, Shiro Oka, Hikaru Nakahara, Nelson Hayes, Fumiaki Tanino, Noriko Yamamoto, Hirosato Tamari, Yuki Kamigaichi, Tomoyuki Nishimura, Yuki Okamoto, Katsuaki Inagaki, Hidenori Tanaka, Ken Yamashita, Yuichi Hiyama, Shinji Tanaka
2. 発表標題 ANALYSIS OF MOLECULAR ALTERATIONS IN GRANULAR TYPE COLORECTAL LATERALLY SPREADING TUMOR
3. 学会等名 DDW (ASGE) 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022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	ト部 祐司 (Urabe Yuji) (10648033)	広島大学・病院(医)・寄附講座准教授 (15401)	
研究分担者	岡 志郎 (Oka Shiro) (30403538)	広島大学・医系科学研究科(医)・教授 (15401)	

6. 研究組織（つづき）

	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	弓削 亮 (Yuge Ryo) (70794791)	広島大学・病院(医)・講師 (15401)	

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