

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08688

研究課題名（和文）局所進行胃癌に対する術前補助化学療法の個別化を目指したバイオマーカーの検索

研究課題名（英文）Biomarkers evaluation of preoperative adjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer

研究代表者

青山 徹（AOYAMA, Toru）

横浜市立大学・医学部・講師

研究者番号：00628266

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）：胃癌手術症例において周術期C-reactive to Albumin Ratio (CAR)の変化は独立した生存率と無再発生存に対する独立した予後因子となった。さらに周術期のCARの変化は、術後の合併症の発生頻度とも有意に関連していた。また、周術期のCARの変化は非癌死亡との関連も認めた。このため、胃癌において周術期の炎症栄養バイオマーカーの変化は、胃癌治療患者の重要な予後因子になる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

NAC症例含む胃癌において治療前後のCARの推移が予後因子の一つとなる可能性が示唆された。一方で、NAC施行胃癌症例のみの検討は症例数が少なく今回検討できなかったため、NAC施行症例における治療前後のCARの推移が有望な炎症栄養バイオマーカーになるか否かは今後の検討課題と考えられる。

研究成果の概要（英文）：The major finding is that a change in CAR is a significant risk factor in gastric cancer patients. In addition, a higher change in CAR is related to postoperative complications and lymph node recurrence. Moreover, CAR also related to other causes of death. Therefore, a change in CAR is a promising prognostic factor for gastric cancer patient.

研究分野：消化器癌

キーワード：胃癌 バイオマーカー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

大型3型/4型胃癌を含む局所進行胃癌の治療成績は不良であり、術前補助化学療法(NAC)による改善が期待されている。胃癌に対するNACとして最適なレジメンとコース数の探索を目的とした試験で行なった。その結果、NACによる病理学的効果はレジメンまたはコース数で差を認めなかった。そこでわれわれは、胃癌患者ごとにより治療効果の高いNACのレジメンが存在するのではないかと仮説を立て、NAC投与前にバイオマーカーによってそれを予測できれば、予測に基づいたNACの個別化治療の実施により、さらなる治療成績の向上が期待できると着想した。そこで本研究は、NACのレジメン奏効の指標となるバイオマーカーを探索し、コンパニオン診断を可能にしてNACの個別化治療を目指す。本研究で用いる技術と方法論は他の癌や化学療法にも応用可能と考えられる。

2. 研究の目的

NAC施行前に施行した血液検査や内視鏡で生検した癌組織のFFPE標本を収集してRNAを抽出し、多数の遺伝子と病理学的効果を解析することで、NACの病理学的効果を予測するバイオマーカー、すなわちNACのレジメン選択マーカー、およびいずれのNACのレジメンでも病理学的効果が得にくいと予測されるバイオマーカーを同定する。さらに「NAC施行後の手術によって得られた(遺残した)癌組織」における遺伝子発現も併せて計測し、NAC前後の癌組織における遺伝子発現の変化を検討して、これらのバイオマーカーの有効性とメカニズムを検証する。

3. 研究の方法

(1). NACの効果予測マーカーの同定:

「NAC施行前に内視鏡で生検した癌組織」のFFPE切片より癌部のみをmanual dissectionにて削り取り、mRNAを抽出する。定量PCR法にて127遺伝子の発現量を定量し、レジメンごとにそれらのカットオフ値を可変とした2つのサブグループと各症例の病理学的効果との交互作用を解析し、有意水準1%で有意となる遺伝子をNACのレジメン選択マーカーとして同定する。また、いずれのNACのレジメンでも病理学的効果が得られなかった遺伝子も同定する。

(2). NAC前後の癌組織における遺伝子発現の比較:

「NAC施行後の手術によって得られた(遺残した)癌組織」の遺伝子発現を(1)と同様に定量し、(1)の「NAC施行前に内視鏡で生検した癌組織」の遺伝子発現と比較し、病理学的奏効が得られる場合に発現量が変動する遺伝子を探索する。また、病理学的効果を予測するバイオマーカーのNAC前後の変動、および、NACのレジメンの代謝/標的遺伝子との関連性を明らかにする。

4. 研究成果

本検討においては、NACの効果予測マーカーの同定ができなかったため、血清のデータを用いた炎症栄養バイオマーカーの検討を行った。NAC症例含む458例を対象に、治療前と治療後の炎症栄養バイオマーカー特にC-reactive protein to Albumin ration(CAR)の差に着目してその予後因子としての価値を検討した。CARの差は治療開始後のCARから治療開始前のCARの差を算出した。本研究において、CARの差0.05をカットオフとして検討を行った。CARの差が0.05以上の群をCAR-high群、CARの差が0.05未満の群をCAR-low群とした。CAR-high群とCAR-low群の2群間で、患者背景を比較すると、年齢や性別、T因子やN因子は両群間で差はなかった。一方で、CAR-high群とCAR-low群で生存率を比較すると有意な差がみられた。3年と5年の全生存率はCAR-high群で83.6%と77.5%、CAR-low群で94.1%と87.6%と、CAR-high群で予後不良であった(Figure 1)。CARの差を含む調整因子を用いて予後因子解析をすると、CARの差は独立した全生存に関わる予後因子であった。さらに3年と5年の無再発生存率はCAR-high群で77.6%と75.2%、CAR-low群で90.1%と85.1%と、CAR-high群で予後不良であった(Figure 2)。CARの差を含む調整因子を用いて予後因子解析をすると、CARの差は独立した無再発生存に関わる予後因子であった。CAR-high群とCAR-low群で臨床経過を比較すると、CAR-high群ではCAR-low群に比べて優位に術後合併症の頻度が高く(32.3% vs 9.7%)、さらに他病死の割合が高かった(10.1% vs 3.6%)。このため、NAC症例含む胃癌において治療前後のCARの推移が予後因子の一つとなる可能性が示唆された。一方で、NAC施行胃癌症例のみの検討は症例数が少なく今回検討できなかったため、NAC施行症例における治療前後のCARの推移が有望な炎症栄養バイオマーカーになるか否かは今後の検討課題と考えられる。

Figure. 1

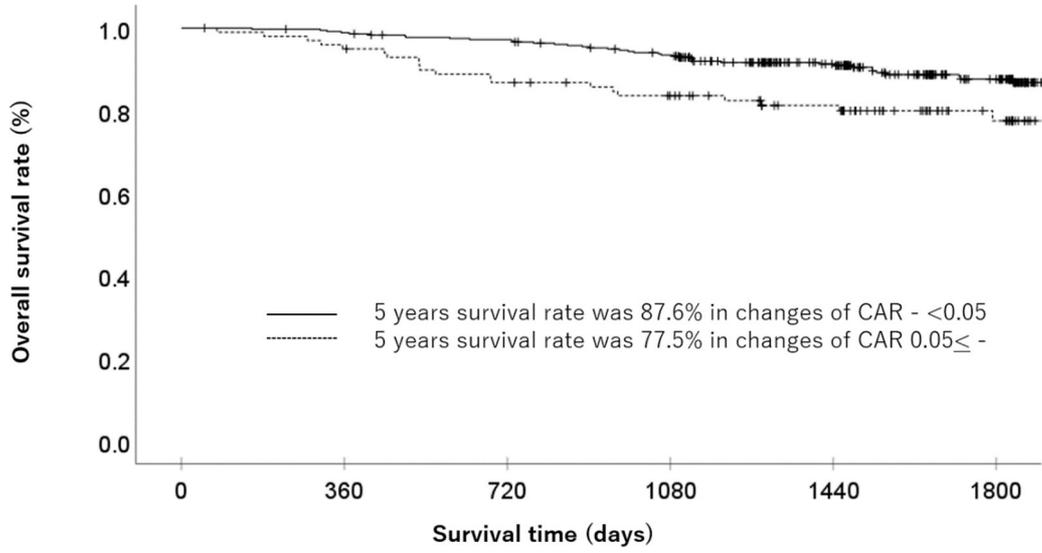
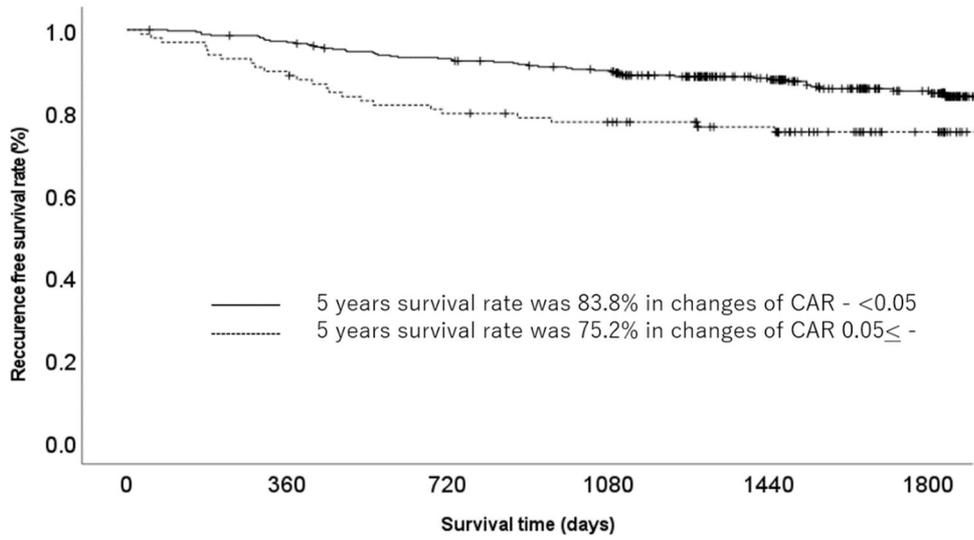


Figure. 2



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 ISHIGURO TETSUSHI, AOYAMA TORU, JU MIHWA, KAZAMA KEISUKE, FUKUDA MOMOKO, KANAI HARUKA, SAWAZAKI SHO, TAMAGAWA HIROSHI, TAMAGAWA AYAKO, CHO HARUHIKO, HARA KENTARO, NUMATA MASAKATSU, HASHIMOTO ITARU, MAEZAWA YUKIO, SEGAMI KENKI, OSHIMA TAKASHI, SAITO AYA, YUKAWA NORIO, RINO YASUSHI	4. 巻 37
2. 論文標題 Prognostic Nutritional Index as a Predictor of Prognosis in Postoperative Patients With Gastric Cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 1290 ~ 1296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.13207	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 AOYAMA TORU, HASHIMOTO ITARU, OSHIMA TAKASHI	4. 巻 43
2. 論文標題 The Clinical Impact of the Tumor Stroma Ratio in Gastrointestinal Cancer Treatment	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 1877 ~ 1883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.16346	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 AOYAMA TORU, HARA KENTARO, MAEZAWA YUKIO, KAZAMA KEISUKE, HASHIMOTO ITARU, SAWAZAKI SHO, KOMORI KEISUKE, TAMAGAWA HIROSHI, TAMAGAWA AYAKO, KANO KAZUKI, CHO HARUHIKO, MORITA JUNYA, SEGAMI KENKI, ISHIMOTO MIE, OSHIMA TAKASHI, YUKAWA NORIO, RINO YASUSHI	4. 巻 43
2. 論文標題 Clinical Course of Vitamin B12 Deficiency and Associated Risk Factors in Patients After Total Gastrectomy for Gastric Cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 689 ~ 694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.16207	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 SUEMATSU HIDEAKI, SAKAMAKI KENTARO, OUE NAOHIDE, HIROSHIMA YUKIHIKO, KIMURA YAYOI, ONUMA SHIZUNE, HASHIMOTO ITARU, NAGASAWA SHINSUKE, AOYAMA TORU, YAMADA TAKANOBU, TAMAGAWA HIROSHI, OGATA TAKASHI, RINO YASUSHI, MASUDA MUNETAKA, YASUI WATARU, MIYAGI YOHEI, OSHIMA TAKASHI	4. 巻 42
2. 論文標題 Clinical Significance of SEC11A Expression in Patients With Locally Advanced Gastric Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 5885 ~ 5890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.16097	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 JU MIHWA, AOYAMA TORU, FUKUDA MOMOKO, ISHIGURO TETSUSHI, KANO KAZUKI, KAZAMA KEISUKE, SAWAZAKI SHO, TAMAGAWA HIROSHI, YUKAWA NORIO, RINO YASUSHI	4. 巻 2
2. 論文標題 Prognostic Value of the Perioperative Systemic Inflammation Score for Patients With Curatively Resected Gastric Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Diagnosis & Prognosis	6. 最初と最後の頁 627 ~ 633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/cdp.10152	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 TORU AOYAMA, KESIKEU KOMORI, AYAKO TAMAGAWA, MASATO NAKAZANO, KENTARO HARA, ITARU HASHIMOTO, HIROSHI TAMAGAWA, KENKI SEGAMI, YUKIO MAEZAWA, KAZUKI KANO, TAKASHI OSHIMA, NORIO YUKAWA, YASUSHI RINO	4. 巻 36
2. 論文標題 Clinical Influence of the Lymph Node Ratio on Lymph Node Metastasis-positive Gastric Cancer Patients Who Receive Curative Treatment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 IN VIVO	6. 最初と最後の頁 994-1000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.12792	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 AOYAMA TORU, KOMORI KEISUKE, NAKAZANO MASATO, HARA KENTARO, TAMAGAWA HIROSHI, KAZAMA KEISUKE, HASHIMOTO ITARU, YAMADA TAKANOBU, MAEZAWA YUKIO, SEGAMI KENKI, KANO KAZUKI, NAGASAWA SHINSUKE, YUKAWA NORIO, RINO YASUSHI, OGATA TAKASHI, OSHIMA TAKASHI	4. 巻 36
2. 論文標題 The Clinical Influence of the CONUT Score on Survival of Patients With Gastric Cancer Receiving Curative Treatment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 942 ~ 948
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.12784	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 AOYAMA TORU, NAKAZANO MASATO, NAGASAWA SHINSUKE, HARA KENTARO, KOMORI KEISUKE, TAMAGAWA HIROSHI, MAEZAWA YUKIO, SEGAMI KENKI, KANO KAZUKI, OGATA TAKASHI, YUKAWA NORIO, RINO YASUSHI, OSHIMA TAKASHI	4. 巻 36
2. 論文標題 The Association of the Lymphocyte-to-C-Reactive-Protein Ratio With Gastric Cancer Patients Who Receive Curative Treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 482 ~ 489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.12728	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 Aoyama Toru, Nakazono Masato, Segami Kenki, Nagasawa Shinsuke, Kano Kazuki, Hara Kentaro, Maezawa Yukio, Hashimoto Itaru, Suematsu Hideaki, Watanabe Hayato, Komori Keisuke, Tamagawa Hiroshi, Yukawa Norio, Rino Yasushi, Ogata Takashi, Oshima Takashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinical Significance of the Prealbumin Level in Gastric Cancer Patients Who Receive Curative Treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Gastrointestinal Cancer	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12029-021-00777-w	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 AOYAMA TORU, NAKAZONO MASATO, SEGAMI KENKI, NAGASAWA SHINSUKE, HARA KENTARO, TAMAGAWA HIROSHI, KOMORI KEISUKE, SUEMATSU HIDEAKI, MAEZAWA YUKIO, KANO KAZUKI, HASHIMOTO ITARU, YAMADA TAKAONOBU, SATO TSUTOMU, NUMATA MASAKATSU, YUKAWA NORIO, OGATA TAKASHI, RINO YASUSHI, OSHIMA TAKASHI	4. 巻 41
2. 論文標題 Safety and Feasibility of Gastrectomy for Gastric Cancer in Patients Receiving Antiplatelet and/or Anticoagulation Treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 5605 ~ 5610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.15375	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
研究分担者	大島 貴 (Oshima Takashi) (10448665)	地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター (臨床研究所) ・その他部局等・部長 (82713)	

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