

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 9 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25462075

研究課題名(和文)大腸癌における新たな病理的指標とNomogramを用いた予後予測システムの確立

研究課題名(英文)Development of prognostic prediction system based on novel pathological prognostic indicators and Nomogram in colorectal cancer

研究代表者

上野 秀樹 (Ueno, Hideki)

防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究・外科学・教授)

研究者番号：90597535

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、大腸癌において実効性の高い術後再発予測法を確立することである。複数の新しい15つの病理学的指標の候補について独自の評価法を構築したところ、既存の因子を凌駕する予後因子が存在すること、これらを用いたNomogramは良好な予後予測能を有することが示された。本研究の結果は、今後国内で新たに開始される臨床試験で検証される予定であり、また現在、新しい臨床試験の研究計画作成の礎としても活用されている。一方、本研究成果は海外の研究者にも注目され、今後8か国での国際共同研究が開始される。このような国内外の取り組みを通じて、今後大腸癌の実臨床における個別化治療が確立されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to develop a novel prognostic prediction system in colorectal cancer (CRC) through identifying new pathological prognostic factors. We identified 5 new pathological factors with original assessment criteria, which had prognostic power superior to other conventional factors. In a multicenter database of CRC patients, we developed a prognostic prediction model (Nomogram) with favorable prognostic prediction power. It is determined that our results will be validated in a domestic multicenter clinical study and are now being fully utilized to develop study design of another clinical trial. Furthermore, a series of our results have been paid attention from the West and it has been determined to launch an international study for new pathological factors involving 8 countries. We believe our study products are expected to further contribute to the establishment of personalized CRC treatment through such domestic and international initiatives.

研究分野：大腸癌

キーワード：大腸癌 予後 Nomogram 簇出 低分化胞巣 線維性癌間質 非連続性癌進展 神経浸潤

## 1. 研究開始当初の背景

大腸癌患者の予後予測を行う上で最も重視される因子は stage 分類であるが、現行の stage 分類は 1900 年台前半に報告された Dukes 分類に基づくもので、以降新たな開発がない。術後のサーベイランス手段や抗癌剤の多様化・高額化が進む現在、精度の高い予後予測結果に基づき適切な治療を行うことは、個々の患者に有益であるのみならず、医療経済に大きな意義をもたらすものである。

研究代表者らは、大腸癌予後指標に関する研究を継続する中で、大腸癌の生物学的悪性度は、腫瘍の中心部ではなく腫瘍の進展先進部（原発巣の癌浸潤先進部と非連続性の癌進展領域）に鋭敏に表現されることを見出した。

## 2. 研究の目的

本研究ではまず、既存の予後因子を凌ぐ新しい予後因子を抽出することを目的とし、大腸癌の進展先進部における病理組織学的因子を単施設及び専門施設の共同研究において網羅的に解析した。更に現行の Stage 分類を凌ぐ予後予測精度を有し、近い将来に実臨床での利用が可能な、実効性・汎用性が高い prediction model の作成を目標とした。

## 3. 研究の方法

研究代表者の施設および多施設での大腸癌症例を retrospective に解析する試みを複数の研究としておこない、新しい組織病理学的予後因子の臨床的意義を網羅的に解析した。さらに 4 施設(防衛医科大学校、東京医科歯科大学、国立がん研究センター中央病院、帝京大学)における Stage II ~ III の大腸癌 1168 症例を対象として精密なデータベースを構築し解析結果の再現性を評価するとともに、Nomogram による予後予測モデルを樹立してその意義を評価した。

新しい予後因子に関しては、腫瘍先進部における 5 つの新しい病理組織学的因子（簇出、低分化胞巣、線維性癌間質、壁外非連続性癌進展病巣、神経浸潤）に着目し、独自の評価基準を設けてこれを中央判定した。

## 4. 研究成果

### (1) 簇出(tumor budding)に関する研究

本邦における多施設研究において、研究代表者が提唱し、本邦における大腸癌治療ガイドラインや大腸癌取扱い規約に記載された簇出の評価法が、大腸 T1 癌の転移能を良好に反映する因子であることを報告した(Ueno H, et al. J Gastroenterol 2014)。

研究代表者らの簇出の研究成果は海外より注目され、平成 28 年 4 月に Bern にて開催された国際会議 (International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016) に招聘され、研究代表者が本邦での研究成果を報告した。その結果、本邦における簇出の判定基準が国際基準として採用されることが決定された(Alessandro L, Ueno H,

et al. Mod Pathol, in press)。本会議の内容を反映し、2017 年に発行された TNM 分類第 8 版では簇出が大腸癌の tumor-related prognostic factor として収載された。

### (2) 低分化胞巣(PDC)に関する研究

これまで研究代表者施設での単施設検診において、PDC の予後予測手段としての有用性を報告してきたが、多施設研究においてその再現性を確認した。すなわち、PDC を基準とする grading system は、大腸癌の原発巣切除後のみならず(Ueno H, et al. Am J Surg Pathol 2014)、肝転移切除後の予後予測にも有用であることを報告した(Ueno H, et al. Surgery 2015)。本研究の研究代表・分担者 4 施設のデータにおいても本因子の有用性が示され、これを国内学会と国際学術集会において報告した。

近年では海外の施設において追試が複数行われ、PDC の意義が広く認識されつつある。

### (3) 線維性癌間質に関する研究

基礎研究において、線維芽細胞をはじめとする間葉系細胞が構築する癌微小環境の癌悪性度規定における重要性が明らかにされつつあるが、形態学的な解析は十分に行われていない。研究代表者らは癌先進部に特異的に出現する形態学的特徴に着目し、線維性間質を 3 つに分類できることを報告してきた。

本研究ではこの分類法が、大腸癌切除症例や(Ueno H, et al. Ann Surg Oncol 2015)、肝転移切除後(Ueno H, et al. Am J Surg Pathol 2014)の予後を良好に分別すること、さらには術前化学放射線治療を施行した直腸癌症例において利用できる所見であることを報告した(Ueno H, et al. Virchows Arch 2015)。また、前述の PDC と組み合わせることで上皮間葉転換 (EMT) の形態学的指標になることを提唱した(Ueno H, et al. Br J Cancer 2014)。これらの成績の再現性は本研究の研究代表・分担者 4 施設のデータにおいても確認し、複数の国内学会にて報告した。

### (4) 壁外非連続性癌進展病巣に関する研究

研究代表者らは大腸癌における壁外非連続性癌進展病巣の定義を提案したが、これは大腸癌取扱い規約に採用され、国内で汎用されている。一方、原発巣に近接して存在する非連続性病巣の意義は不明であったことより、これらの病巣の頻度と予後への寄与度を明らかにした(Ueno H, et al. Am J Surg 2014)。さらに、研究代表者と海外研究者との協力により、本病巣の臨床病期における取扱いに関し国際的な学術雑誌に提案した(Nagtegaal I, Ueno H, et al. J Clin Oncol 2017)。

### (5) 神経浸潤に関する研究

固形がんにおいては古くから神経浸潤が癌進展形態の一つであることは認識されていたが、大腸癌においてその評価法や臨床的

意義は十分に解明されていなかった。研究代表者らは多施設研究に携わり、これらの解決を図った。この成果は国際 journal に掲載されると共に(Ueno H, Shirouzu K, et al. Am J Surg Pathol 2013; J Gastroenterol 2014)、大腸癌取扱い規約第 8 版に採用されるに至った。この判定基準は本研究の研究代表・分担者 4 施設のデータにおいても予後予測能の観点から再現性を以て有用性があり、これを国内学会において報告した。

#### (6) 新しい先進部病理学的因子を用いた prediction model の作成

上記の 5 因子を本研究の研究代表・分担者 4 施設のデータにおいて解析したところ、従来の予後因子と共に統合的に用いた場合に特に有用性が高いと考えられた指標は PDC と線維性癌間質の組み合わせによる EMT の形態学的指標と神経浸潤であった。これらを用いて Nomogram による術後 5 年無再発生存率の予測 model を作成した(図)。この model の予後分別に関する c-index は 0.76 と優れており、臨床的な有用性が窺われた。

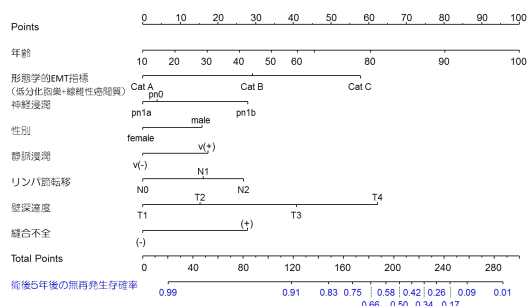


図 新しい病理学的予後指標を活用した大腸癌術後 5 年無再発生存率に関する Nomogram

#### (7) 本研究の今後の発展性

本研究で得られた結果は、Japan Clinical Oncology Group (JCOG)において本邦で新たに開始される Stage III 大腸癌を対象とした多施設臨床試験のトランスレーショナルリサーチの一環として、より大きな母集団で検証される予定である。また現在 JCOG において Stage II 高リスク大腸癌症例における補助化学療法の意義を明らかにする臨床試験を検討中であるが、本研究の成果は研究計画作成の一助として存分に活用されている。

一方、本研究成果は海外の研究者にも注目され、今後 8 か国(オランダ、スイス、カナダ、アイルランド、ドイツ、英国、フランス、日本)での国際共同研究が開始されることが決定している(Dutch Cancer Society 研究基金; Project number 10602)。このように、本研究における成果は国内外の多施設の研究者に認知され、確実に多施設研究への発展の基盤となっている。近い将来に本研究成果が大腸癌の実臨床における個別化治療に利用されることが期待される。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 13 件)

Alessandro Lugli, Richard Kirsch, Yoichi Ajioka, Fred Bosman, Gieri Cathomas, Heather Dawson, Hala El Zimaity, Jean-François Fléjou, Tine Plato Hansen, Arndt Hartmann, Sanjay Kakar, Cord Langner, Iris Nagtegaal, Giacomo Puppa, Robert Riddell, Ari Ristimäki, Kieran Sheahan, Thomas Smyrk, Kenichi Sugihara, Benoît Terris, Hideki Ueno, Michael Vieth, Inti Zlobec, and Phil Quirke. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Modern Pathology*, 査読有, May 26 [Epub ahead of print]  
DOI: 10.1038/modpathol.2017.46

Iris Nagtegaal, Nikki Knijn, Niek Hugen, Helen Marshall, Kenichi Sugihara, Tibor Tot, Hideki Ueno, and Philip Quirke. Tumor deposits in colorectal cancer: improving the value of modern staging - a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 査読有, 35 巻, 2017, 1119-1127  
DOI: 10.1200/JCO.2016.68.9091

Hideki Ueno, Eiji Shinto, Yojiro Hashiguchi, Hideyuki Shimazaki, Yoshiki Kajiwara, Takahiro Sueyama, Junji Yamamoto, Kazuo Hase. In rectal cancer, the type of desmoplastic response after preoperative chemoradiotherapy is associated with prognosis. *Virchows Arch*, 査読有, 466 巻, 2015, 655-663  
DOI: 10.1007/s00428-015-1756-1

Hideki Ueno, Eiji Shinto, Hideyuki Shimazaki, Yoshiki Kajiwara, Takahiro Sueyama, Junji Yamamoto, Kazuo Hase. Histological categorization of desmoplastic reaction: its relevance to colorectal cancer microenvironment and prognosis. *Annals of Surgical Oncology*, 査読有, 22 巻, 2015, 1504-1512  
DOI: 10.1245/s10434-014-4149-9

Hideki Ueno, Tsuyoshi Konishi, Yuichi Ishikawa, Hideyuki Shimazaki, Masashi Ueno, Suefumi Aosasa, Akio Saiura, Kazuo Hase, Junji Yamamoto.

Prognostic value of poorly differentiated clusters in the primary tumor in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis. **Surgery**, 査読有、157 巻、2015、899-908  
DOI: 10.1016/j.surg.2014.12.025

Hideki Ueno, Eiji Shinto, Yoshiki Kajiwara, Satomi Fukazawa, Hideyuki Shimazaki, Junji Yamamoto, Kazuo Hase. Prognostic impact of histological categorisation of epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. **British Journal of Cancer**, 査読有、111 巻、2014、2082-2090  
DOI: 10.1038/bjc.2014.509

Hideki Ueno, Tsuyoshi Konishi, Yuichi Ishikawa, Hideyuki Shimazaki, Masashi Ueno, Suefumi Aosasa, Akio Saiura, Kazuo Hase, Junji Yamamoto. Histological categorization of fibrotic cancer stroma in the primary tumor is an independent prognostic index in resectable colorectal liver metastasis. **American Journal of Surgical Pathology**, 査読有、38 巻、2014、1380-1386  
DOI: 10.1097/PAS.0000000000000232

Hideki Ueno, Kazuo Hase, Yojiro Hashiguchi, Hideyuki Shimazaki, Masafumi Tanaka, Ohki Miyake, Tadahiko Masaki, Yoshifumi Shimada, Yusuke Kinugasa, Yoshiyuki Mori, Mitsuo Kishimoto, Shingo Kameoka, Yu Sato, Keiji Matsuda, Koichi Nakadoi, Eiji Shinto, Takahiro Nakamura, Kenichi Sugihara. Site-specific tumor grading system in colorectal cancer: multicenter pathological review of the value of quantifying poorly differentiated clusters. **American Journal of Surgical Pathology**, 査読有、38 巻、2014、197-204  
DOI: 10.1097/PAS.0000000000000113

Hideki Ueno, Kazuo Hase, Yojiro Hashiguchi, Hideyuki Shimazaki, Shinji Yoshii, Shin-ei Kudo, Masafumi Tanaka, Yoshito Akagi, Takeshi Suto, Shinji Nagata, Keiji Matsuda, Koji Komori, Kazuhiko Yoshimatsu, Yasuhiko Tomita, Shozo Yokoyama, Eiji Shinto, Takahiro Nakamura, Kenichi Sugihara. Novel risk factors for lymph node metastasis in early invasive colorectal cancer. A multi-institution pathological

review. **Journal of Gastroenterology**, 査読有、49 巻、2014、1314-1323  
DOI: 10.1007/s00535-013-0881-3

Hideki Ueno, Yojiro Hashiguchi, Hideyuki Shimazaki, Eiji Shinto, Yoshiki Kajiwara, Kuniaki Nakanishi, Kei Kato, Kazuya Maekawa, Takahiro Nakamura, Junji Yamamoto, Kazuo Hase. Peritumoral deposits as an adverse prognostic indicator of colorectal cancer. **American Journal of Surgery**, 査読有、207 巻、2014、70-77  
DOI: 10.1016/j.amjsurg

Hideki Ueno, Kazuo Shirouzu, Hideyuki Shimazaki, Hiroshi Kawachi, Yoshinobu Eishi, Yoichi Ajioka, Kiyotaka Okuno, Kazutaka Yamada, Toshihiko Sato, Takaya Kusumi, Ryoji Kushima, Masahiro Ikegami, Motohiro Kojima, Atsushi Ochiai, Akihiko Murata, Yoshito Akagi, Takahiro Nakamura, Kenichi Sugihara. Histogenesis and prognostic value of myenteric spread in colorectal cancer: a Japanese multi-institutional study. **Journal of Gastroenterology**, 査読有、49 巻、2014、400-407  
DOI: 10.1007/s00535-013-0822-1

Hideki Ueno, Kazuo Shirouzu, Yoshinobu Eishi, Kazutaka Yamada, Takaya Kusumi, Ryoji Kushima, Masahiro Ikegami, Akihiko Murata, Kiyotaka Okuno, Toshihiko Sato, Yoichi Ajioka, Atsushi Ochiai, Hideyuki Shimazaki, Takahiro Nakamura, Hiroshi Kawachi, Motohiro Kojima, Yoshito Akagi, Kenichi Sugihara. Characterization of perineural invasion as a component of colorectal cancer staging. **American Journal of Surgical Pathology**, 査読有、37 巻、2013、1542-1549  
DOI: 10.1097/PAS.0b013e318297ef6e

Hideki Ueno, Yojiro Hashiguchi, Hideyuki Shimazaki, Eiji Shinto, Yoshiki Kajiwara, Kuniaki Nakanishi, Kei Kato, Kazuya Maekawa, Kosuke Miyai, Takahiro Nakamura, Junji Yamamoto, Kazuo Hase. Objective criteria for Crohn's-like lymphoid reaction in colorectal cancer. **American Journal of Clinical Pathology**, 査読有、139 巻、2013、434-441  
DOI: 10.1309/AJCPWHUEFTGBWKE4

〔学会発表〕(計7件)

上野秀樹、金光幸秀、石黒めぐみ、関根茂樹、谷口浩和、伊藤栄作、神藤英二、梶原由規、島崎英幸、山本順司、長谷和生  
大腸癌における「低分化胞巣」に基づく新しい組織学的 grade 分類の意義に関する多施設研究  
第115回日本外科学会、平成27年4月18日(名古屋)

上野秀樹、金光幸秀、関根茂樹、石黒めぐみ、伊藤栄作、橋口陽二郎、石原聡一郎、近藤福雄、島崎英幸、長谷和生  
大腸癌取り扱い規約第8版の神経侵襲(PN)の分類基準の意義に関する検証  
第70回日本消化器外科学会  
平成27年7月17日(浜松)

Hideki Ueno, Yukihide Kanemitsu, Shigeki Sekine, Megumi Ishiguro, Eisaku Ito, Yojiro Hashiguchi, Soichiro Ishihara, Fukuo Kondo, Hideyuki Shimazaki, Yoshiki Kajiwara, Eiji Shinto, Kazuo Hase  
Multicenter pathological review for a novel histological tumor grading system based on quantifying poorly differentiated clusters in colorectal cancer  
European Society of Coloproctology 10<sup>th</sup> Scientific & Annual Meeting  
平成27年9月23日(Dublin, Ireland)

上野秀樹、金光幸秀、関根茂樹、石黒めぐみ、伊藤栄作、橋口陽二郎、石原聡一郎、近藤福雄、島崎英幸、長谷和生  
第 Stage II/III 大腸癌における desmoplastic reaction の形態学的分類の意義 23 回日本消化器関連学会週間  
平成27年10月10日(東京)

上野秀樹、金光幸秀、関根茂樹、石黒めぐみ、伊藤栄作、橋口陽二郎、石原聡一郎、近藤福雄、島崎英幸、長谷和生  
第 大腸癌における組織学的 EMT 指標の臨床的意義に関する多施設研究  
53 回日本癌治療学会(ワークショップ: 大腸がんの包括的ゲノム解析・分子病理学)  
平成27年10月29日(京都)

第70回日本大腸肛門病学会  
平成27年11月13日(名古屋)  
上野秀樹、金光幸秀、石黒めぐみ、橋口陽二郎、石原聡一郎、長谷和生  
Stage II 大腸癌における簇出と「低分化胞巣」の意義に関する比較 - 多施設症例の解析結果より

上野秀樹、金光幸秀、関根茂樹、石黒めぐみ、伊藤栄作、橋口陽二郎、石原聡一郎、近藤福雄、島崎英幸、長谷和生  
Stage IIIB 大腸癌の予後指標に関する多施設検討 - desmoplastic reaction の形態学的分類に着目して  
第71回日本消化器外科学会  
平成28年7月16日(徳島)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上野 秀樹 (UENO Hideki)

防衛医科大学校医学教育部医学科専門課程、動物実験施設、共同利用研究・外科学・教授  
研究者番号: 90597535

(2) 研究分担者

長谷 和生 (HASE Kazuo)

防衛医科大学校・学校長

研究者番号: 50511268

中村 好宏 (NAKAMURA Takahiro)

防衛医科大学校医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究・進学過程・准教授

研究者番号: 60415255

石黒 めぐみ (ISHIGURO Megumi)

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・ジョイントリサーチ講座准教授

研究者番号: 10456238

金光 幸秀 (KANEMITSU Yukihide)

国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・科長

研究者番号: 60522977

石原 聡一郎 (ISHIHARA Soichiro)

東京大学・医学部付属病院・講師

研究者番号: 00376443

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし