

機関番号：74314

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590938

研究課題名(和文) 統合的ゲノム・エピゲノム解析を用いた消化器癌の化学療法における感受性予測

研究課題名(英文) Impact of genomic alterations on the clinical outcome of systemic chemotherapy for patients with gastrointestinal cancer

研究代表者

西村 貴文(Nishimura, Takafumi)

公益財団法人田附興風会・医学研究所 第1研究部・研究主幹

研究者番号：40378732

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：転移性大腸癌に対する化学療法としてFOLFOX(5-FU, ロイコボリン, オキサリプラチン)療法が広く用いられているが、本研究はがん細胞における特定の領域の染色体異常が効果予測因子となるか否かを検討した。原発巣を切除され、残る転移巣に対しFOLFOX療法を施行した大腸癌18例について、マイクロアレイを用いてDNAコピー数の変化を解析した。第8染色体長腕に異常がなく、第18染色体長腕の欠失を伴う症例ではそれ以外の症例に対し有意に予後が不良であった。異常を伴う染色体数が10以上の症例は明らかに予後が不良であった。複雑な染色体異常を有する症例ではFOLFOX治療後の予後が不良であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：FOLFOX (folic acid, 5-FU and oxaliplatin) therapy is widely used to treat patients with metastatic colorectal cancer. This study was conducted to elucidate the impact of gains or losses at specific regions of chromosomes on the outcome of FOLFOX therapy. DNA copy changes were analyzed on the genomic DNA extracted from tumor and non-tumor tissues obtained at the time of surgery who had synchronous liver metastases using single nucleotide polymorphism array. Tumors with retained long arm of chromosome 8 and lost long arm of chromosome 18 showed poorer survival. Tumors with 10 or more aberrant chromosomes also showed poor survival. In conclusion, patients with complex chromosomes showed poor outcome after FOLFOX therapy.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：結腸直腸癌 化学療法 予後因子 染色体異常 遺伝子増幅 SNPアレイ

## 1. 研究当初の背景

- (1) 近年新規抗がん薬や分子標的薬の導入によりがん化学療法は一定の成績向上を遂げている一方、種々の併用療法・逐次療法により多様化・複雑化が進んでおり、しばしば現場での治療選択の判断が困難である。転移性大腸癌においては5-FU、オキサリプラチン、イリノテカン、ペバシズマブ、セツキシマブ/パニツムマブが用いられるがその効果予測因子は十分明らかにされていない。
- (2) がんは複数のゲノム（遺伝子全体）異常の蓄積によって生じると考えられているが、大腸癌に多い異常としては APC 遺伝子、TP53 遺伝子、KRAS 遺伝子の変異に加え、特定の染色体領域の重複（第13染色体、第8染色体長腕、第20染色体など）や欠失（第18染色体長腕、第17染色体短腕など）が挙げられる。

## 2. 研究の目的

本研究は大腸がんに特徴的に認められる染色体異常が化学療法後の効果予測因子となるか否かを検討することを目的として行われた。

## 3. 研究の方法

- (1) 対象は京都大学医学部附属病院で原発巣に対し手術を受け、残る肝転移に対し全身化学療法（FOLFOX 療法=5FU、ロイコボリン、オキサリプラチン）を受けた大腸癌 18 例とした。インフォームドコンセントを得て手術時に取得した腫瘍部・非腫瘍部の凍結検体から DNA を抽出し解析に用いた。
- (2) 染色体異常はアフィメトリクス社製の SNP アレイ（Human Mapping 250K Nsp アレイ）を用い、GeneChip システ

ムを用いて解析した。

- (3) 染色体異常の有無によって治療開始後の生存期間が異なるか否かをログランク法を用いて検討した。

## 4. 研究成果

- (1) 解析した 18 例のうち 16 例において種々の染色体重複・欠失・遺伝子増幅が検出された。代表的な例を図 1 に示す。

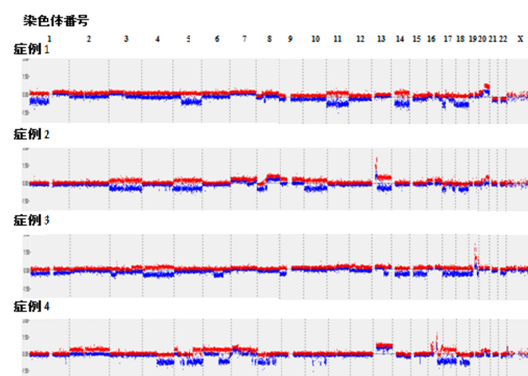


図 1. SNP アレイによる染色体重複（基線より上側）、欠失（基線より下）、遺伝子増幅（赤のピーク）の検出例

- (2) 従来から知られているように染色体の重複や欠失は特定の領域に集中する傾向があった。染色体重複が高頻度に認められた領域としては第7染色体短腕(9/18例、50%)、第8染色体長腕(7/18、39%)、第13染色体(12/18、67%)、第20染色体長腕(15/18、83%)が挙げられた。染色体欠失が高頻度に認められた領域としては第5染色体長腕(8/18、44%)、第8染色体短腕(10/18、56%)、第17染色体短腕(12/18、67%)、第18染色体長腕(13/18、72%)が挙げられた（図2）。

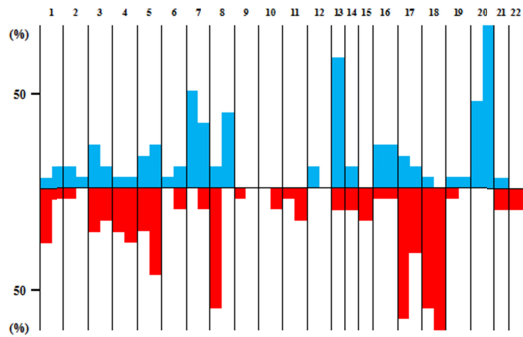


図 2. 各染色体領域における染色体重複（上側、青）及び欠失（下側、赤）の頻度

- (3) 特定の染色体異常と予後の相関について：第 8 染色体長腕重複例は正常例と比較して予後が良い傾向が認められた（図 3）。

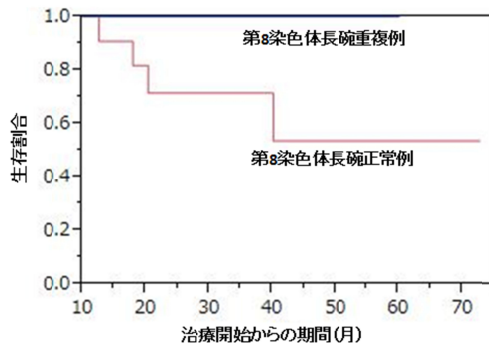


図 3. 第 8 染色体長腕の重複の有無による生存曲線の違い

また、第 18 染色体長腕が欠失している例では正常例に比べて予後が悪い傾向が認められた（図 4）。

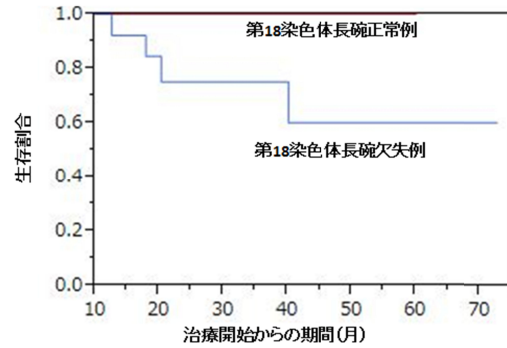


図 4. 第 18 染色体長腕の欠失の有無による生存曲線の違い

更にこれらを組み合わせて、第 8 染色体長腕正常かつ第 18 染色体長腕欠失の症例ではそれ以外のしょうれいに比べて明らかに予後が不良であった（図 5）

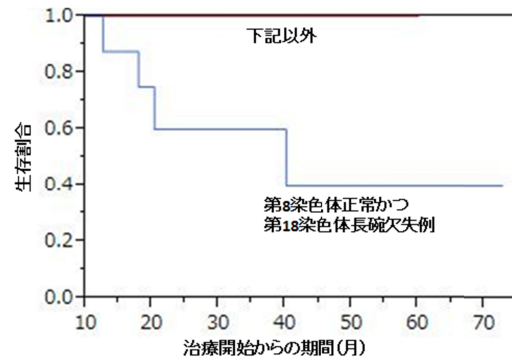


図 5. 第 8 染色体長腕と第 18 染色体長腕を組み合わせた生存曲線の違い

遺伝子増幅を伴う例では伴わない例に比べて予後が不良である傾向が認められた（図 6）。

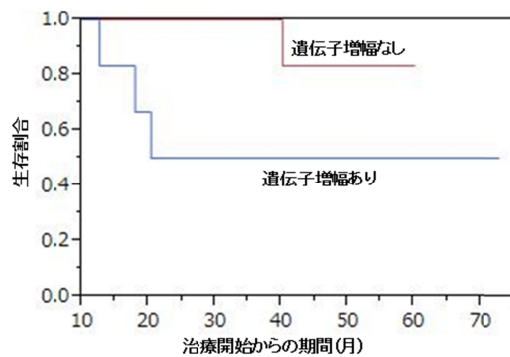


図 6. 遺伝子増幅の有無による生存曲線の違い

異常を伴う染色体数が 10 以上の症例では 10 未満の症例に比べ明らかに予後が不良であった (図 7)。

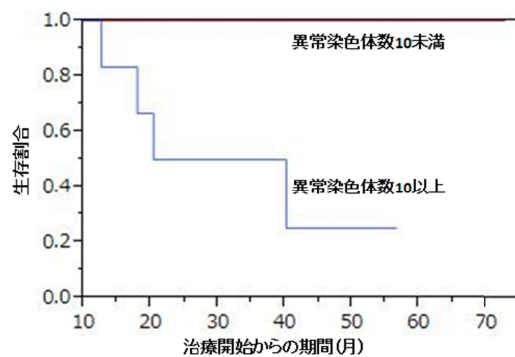


図 7. 異常染色体の数による生存曲線の違い

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 7 件)

Nishida N, Kudo M, Nishimura T, Arizumi T, Takita M, Kitai S, Yada N, Hagiwara S, Inoue T, Minami Y, Ueshima K, Sakurai T, Yokomichi N, Nagasaka T, Goel A. Unique association between global DNA hypomethylation and chromosomal alterations in human hepatocellular carcinoma. PLoS

One. 2013;8:e72312. doi: 10.1371/journal.pone.0072312. eCollection 2013. 査読あり

[学会発表] (計 5 件)

西村貴文、森由希子、永井宏樹、長谷川傑、坂井義治. DNA コピー数解析を用いた転移性結腸直腸癌患者に対する mFOLFOX6 療法の効果予測の試み. (DNA copy number analysis for patients with metastatic colorectal cancer treated with mFOLFOX6 chemotherapy). 第 72 回日本癌学会学術総会 (横浜市 パシフィコ横浜) P-1360 (2013.10)

西村貴文、西田直生志. BeadChip 450K を用いた肝細胞癌のゲノムワイドメチル化解析. (Comprehensive DNA methylation profiling of human hepatocellular carcinoma.) 第 71 回日本癌学会学術総会 (札幌市 ホテルロイトン札幌) E-2062 (2012.9)

西村貴文、西田直生志、上本伸二、福田善弘. 肝細胞がんに対する生体肝移植後の転移再発予測因子探索のための統合的ゲノム・エピゲノム解析. (Genetic and epigenetic analysis for the prediction of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation.) 第 70 回日本癌学会総会 (名古屋市 名古屋国際会議場) P2723. (2011.10)

Takafumi Nishimura, Yukiko Mori,  
Naoshi Nishida. Landscape of DNA  
methylation status of human  
hepatocellular carcinoma revealed  
by Human Methylation BeadChip  
450K. 104th Annual Meeting of  
American Association for Cancer  
Research. Abstract #4249,  
2013.4.6-10 (Walter E. Washington  
Converntion Center, Washington  
D.C.)

Takafumi Nishimura, Naoshi  
Nishida. Comprehensive DNA  
methylation profiling of human  
hepatocellular carcinoma. 103rd  
Annual Meeting of American  
Association for Cancer Research.  
Abstract #5002, 2012.3.31-2012.4.4  
(McCormick Place, Chicago)

[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]

特になし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

西村 貴文 ( NISHIMURA,  
Takafumi )

公益財団法人田附興風会・医学研究所 第1  
研究部・研究主幹

研究者番号 : 40378732

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

西田 直生志 ( NISHIDA, Naoshi )

近畿大学・医学部・准教授

研究者番号 : 60281755

岡部 寛 ( OKABE, Hiroshi )

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・

准教授

研究者番号 : 10335250

川村 純一郎 ( KAWAMURA,  
Jun-ichirou )

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・

准教授

研究者番号 : 90422948