

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591962

研究課題名(和文)大腸がんの予後・治療応答性予測診断システムの臨床応用と実用化の研究

研究課題名(英文)Clinical application of gene expression signature as a predictor of recurrence in colorectal cancer

研究代表者

竹政 伊知朗 (Takemasa, Ichiro)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：50379252

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、大腸癌根治切除後の再発予測にフォーカスし、ヒト全遺伝子チップを用いた大腸癌解析で78%の正診率を達成した。さらに個別化医療の実践をめざし、超高速リアルタイムPCRデータを比較し、転移・再発の関わる遺伝子群のbrush upとチップ基盤のS/N比を改善により、大腸癌予後診断用臨床チップを開発した。この大腸癌予後診断用臨床チップを用いて、治癒切除大腸癌300例を対象に75%の正診率を達成した。正確な予後判別、薬剤効果判定は大腸癌の治療成績の向上に大きく貢献できるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：We have been attempting to stratify curatively resected colorectal cancer(CRC) into good or poor prognoses based on gene expression signatures.Using the clinical DNA chip,we attempted to select discriminator genes,with the 150 retrospective CRC sample set,resulting 55 markers.We then applied the discriminator set to the second,150 CRC samples set in a prospective sample set for predictive accuracy and prognostic validity.Kaplan-Meyer analysis showed a significant difference between the"good signature group(low-risk)"and the "poor signature group (high risk)" (Log-rank p equal 0.0019).The multivariate Cox analyses showed the significant parameters to predict the prognosis with a hazard ratio of 3.5(95 percent confidence interval, 0.12-0.67 p=0.004). this personalized prognosis is crucial with CRC patients, the predictive performance may deserve serious consideration for possible application to clinic.

研究分野：大腸外科、大腸癌治療

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：大腸癌 予後・治療応答性 予測診断 臨床応用 パスウェイ

1. 研究開始当初の背景

近年、切除癌試料の RNA を解析して得られる遺伝子発現プロファイルから、従来の臨床病理情報とは独立して予後判別情報が得られる可能性が示され研究が進められている。現在、唯一実用化されているのは、2007年にオランダの Agendia 社が FDA から承認された乳癌予後予測診断キット MammaPrint だけである。今後、分子データに基づいた情報を臨床適応させ、個別化医療を確立させようとする試みは、乳癌の他にも、様々な疾病に拡大すると考えられる。癌には組織内のみならず、症例間に多様性が存在するが、その根拠はまだ十分に解明されていない。癌の合理的分類が行われ、臨床的、病理学的知見と並んで用いられれば、治療応答性や予後予測の精度は大いに増すと期待される。その先鋒を務めるのは分子生物学的解析による知見である。我々はこれまで 1000 例に上る消化器系の癌を解析し、制御系遺伝子ネットワーク群の中に共役して発現しながらその制御に「変形」のあるものを発見し、癌の合理的分類を行ってきた。近年は大腸癌根治切除後の再発予測にフォーカスし、ヒト全遺伝子チップを用いた 400 症例の大腸癌解析で 78% の正診率を達成している。

2. 研究の目的

本研究では、大腸がんの予後予測と薬剤効果判定をおこなう診断技術(バイオマーカー等)の確立と、それに対応した大腸がん治療プロトコル基盤システムの構築を目指す。具体的には、これまで我々が構築してきた大腸がんの予後予測システムを利用して、poor レスポンスの症例に対して術後の化学療法に対する感受性を調べ、バイオマーカーに関連するパスウェイの変形を検証するとともに、どのようなパスウェイの変動がどの化学療法に関連しているかを明らかにし、遺伝子発現情報と臨床データと統合的に解析することにより薬剤効果判定を目標としたコンビオン診断システムを構築することである。また、このような研究を行う上で、臨床情報と投薬情報、遺伝子発現情報などの基礎データを統合化したデータベース構築が不可欠である。具体的には、臨床情報を基本とした一次データとリソース、環境条件、実験プロトコル等の情報定義、転写物配列情報等の公的リソース、それらを元に生成した解析・評価を、明示的な情報として格納し、研究の検証と再現が可能なシステムとして構築する。再利用を目的としたデータベースの構築により、研究コミュニティにおいて付加価値の高いデータを提供可能である。本研究は、論理的分子(遺伝子発現)ネットワークの理解と、それに基づく転移予測、適切な薬剤投与指標を可能とする診断用臨

床チップの開発を目的とする。

3. 研究の方法

個別化医療のための遺伝子発現解析システムを確立するため、DNA チップデータと超高速リアルタイム PCR データの比較検討し、マーカー遺伝子のネットワーク解析を行う。さらに臨床データベースの構築と情報公開機能を統合し、多次元データを用いた多変量解析による薬剤効果判定パスウェイを同定する。こうして可能な限り評価精度を高めるとともに創薬ターゲットを同定し、プロスペクティブ研究を通して、総合診断による個別化医療システムの構築を目指す。具体的には 1) 大腸がん組織を用いた遺伝子ネットワーク解析として、マイクロアレイ、リアルタイム PCR を用いて、大腸がんの転移・再発の関わる遺伝子群の変化を測定し、パスウェイの変形と薬剤感受性ターゲットの同定を行う。これまでの研究により、予後予測診断チップに搭載されている遺伝子は約 1500 種類であり、さらにコントロールを含めたマーカー遺伝子数を絞り込む必要がある。2) 臨床データベースの構築と情報公開機能を統合した研究マネジメントシステムの開発として、臨床データと発現データを含む多元的な情報に加えて、ゲノム、遺伝子、発現(転写・翻訳)制御、転写物の関係において解析し、細胞間ネットワークの同定や細胞表現系を含めた分子マーカーの探索を行うための実験支援解析システムを構築する。3) 多次元データを用いた多変量解析による薬剤効果判定パスウェイの同定として、発現データや様々な臨床データなどの多次元データを用いて、多変量解析を行うことにより、薬剤感受性に関わるパスウェイを同定する。4) 大腸がん組織 100 症例以上について、予後予測判定及び薬剤効果判定のプロスペクティブスタディを行う。5) プロスペクティブスタディはこれまでのレトロスペクティブスタディと異なり、試料の取り扱い、搬送、処理、情報返戻などに新しいシステム構築を必要と思われる。これまで以上の医療情報充実に図ると共に、予後予測、薬剤効果予測システムそのものの改良、実験手法のストリームライン化によるスピード向上を行い、新型プラットフォームによる総合的な標準手順書作成を行う。

4. 研究成果

我々は、消化器癌に関する遺伝子発現プロファイルを 4500 症例に近い癌について集め、蓄積した情報を基に癌の予後診断用チップの開発を志向して研究を続けて来た。遺伝子発現プロファイル解析は、多数試料の巨大データを多変量解析し、転移の有無を確率的に求めようとするものであり、制御系遺伝子発現のネットワークを正確に解析する技術の開発と、臨床的に整合の取れ

たデータならびに試料の収集が必要不可欠である。

本研究で開発した大腸癌予後診断用臨床チップを用いてレトロスペクティブスタディとして75%の正診率を達成した。さらに遺伝子搭載数を絞り込んだ新型プラットフォームを完成させ、プロスペクティブスタディとして StageII 大腸癌の再発の validation system を構築した。本研究では、大腸がんにおける遺伝子ネットワークを解析するとともに、予後予測と薬剤感受性に関わるパスウェイの変化を同定するとともに、臨床情報などの多次元的な解析を行うことにより、手術後のケアについてこれまでに無かった重要な予後情報と投薬情報を医師と患者に提供し、不適切な制癌剤投与の排除等患者の QOL 向上と医療経費の軽減に大きく貢献できるものと期待される。

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 3 件)

筆頭著者: Yamamoto H

共同著者: Tei M., Uemura M., Takemasa J., Uemura Y., Murata K., Fukunaga M., Ohue M., Ohnishi T., Ikeda K., Kato T., Okamura S., Ikenaga M., Haraguchi N., Nishimura J., Mizushima T., Mimori K., Doki Y., Mori M.

演題名: Ephrin-A1 mRNA is associated with poor prognosis of colorectal cancer.

雑誌名: Int J Oncol

発行年月: 2013 February

頁数: 549-555

筆頭著者: Ohta K.

共同著者: Haraguchi N., Kano Y., Kagawa Y., Konno M., Nishikawa S., Hamabe A., Hasegawa S., Ogawa H., Fukusumi T., Uemura M., Nishimura J.,

Hata T., Takemasa J., Mizushima T., Noguchi Y., Ozaki M., Kudo T., Sakai D., Satoh T., Fukami M., Ishii M., Yamamoto H., Doki Y., Mori M., Ishii H.

演題名: Depletion of JARID1B induces cellular senescence in human colorectal cancer.

雑誌名: Int J Oncol

発行年月: 2013 April

頁数: 1212-1218

筆頭著者: Ritchie SA.

共同著者: Akita H., Takemasa J., Eguchi H., Pastural E., Nagano H., Monden M., Doki Y., Mori M., Jin W., Sajobi TT., Jayasinghe D., Chitou B., Yamazaki Y., White T., Goodenowe DB.

演題名: Metabolic system alterations in pancreatic cancer patient serum: potential for early detection.

雑誌名: BMC Cancer

発行年月: 2013 September

頁数: 未定

[学会発表](計 2 件)

筆頭演者: 秋田裕史

共同演者: 永野浩昭、竹政伊知朗、濱直樹、和田浩志、川本弘一、小林省吾、江口 英利、森正樹、土岐祐一郎

演題名: 0-67-3 膵癌診断のためのメタボロミクス技術を用いた新規バイオマーカーの探索

学会名: 第 68 回 日本消化器外科学会総会

発表年月: 2013/7

開催地: 宮崎

形式: 一般演題

筆頭演者: Ohta K.

共同演者: Kano Y., Konno M., Kagawa Y., Nishikawa S., Hasegawa S.,

Fukusumi T., Ogawa H., Hamabe A.,
Sato T., Haraguchi N., Yamamoto H.,
Doki Y., Mori M., Ishii H.
演題名 : An Impact of Epigenetic
Approaches Targeting JARID1B to
Modulate Malignant Behaviors of
Gastrointestinal Cancer
学会名 : American Association for
Cancer Research(AACR)
Annual Meeting 2013
発表年月 : 2013 April
開催地 : Washington DC, USA
形式 : Minisymposium

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況(計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕
ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者

竹政伊知朗 (Takemasa Ichi rou)
大阪大学附属病院消化器外科・講師
研究者番号 : 50379252

(2)研究分担者

水島恒和 (Mizushima Tunekazu)
大阪大学附属病院消化器外・講師
研究者番号 : 00527707

池田正孝 (Ikeda Masataka)
独立行政法人国立病院機構大阪医療
センター外科・研究員
研究者番号 : 80335356

山本浩文 (Yamamoto Hirofumi)
大阪大学附属病院消化器外・准教授
研究者番号 : 30322184

関本貢嗣 (Sekimoto Mithugu)
独立行政法人国立病院機構大阪医療セ
ンター外科・研究員
研究者番号 : 10273658

(3)連携研究者

()

研究者番号 :