

平成30年6月14日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10114

研究課題名(和文) 胃癌術後補助化学療法効果予測バイオマーカーの臨床的妥当性の検証

研究課題名(英文) The clinical validity of the biomarker for the adjuvant chemotherapy in patients after curative resection for advanced gastric cancer

研究代表者

肥田 圭介 (Koeda, Keisuke)

岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号：10285596

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：654例の胃癌検体を集積した。NF- $\kappa$ B/JNK免疫染色は抗体が入りできず免疫染色は断念した。そこでNF- $\kappa$ Bの活性化を惹起する慢性炎症の存在に発想を転換し、H. pyloriと予後との相関を検討したところH. pylori陽性症例において良好な予後を示す傾向が認められた。Propensity Score Matchingにより背景のバイアスを取り除いた新たな222例の解析セットを抽出した。Propensity Score Matchingにより、手術群ではH. pyloriによる予後の違いは見られなかったが、S-1群では明らかにH. pylori陽性群の予後が良好であった。

研究成果の概要(英文)：From 13 institutes, we accumulated a retrospective cohort of 654 patients. We gave up the the NF- $\kappa$ B/JNK immunostaining, because we could not available the antibody of NF- $\kappa$ B/JNK immunostaining which we planned. So we switched an idea to existence of chronic inflammation to bring about activation of NF- $\kappa$ B and examined a correlation of H. pylori and prognosis. With the score-matched 222 patients in 2 groups (i.e., "surgery" or "surgery + S-1"), 5-year overall survival rate was 62% and 62% in H. pylori-positive or negative patients in surgery group; while 72% and 62% in H. pylori-positive or negative patients in S-1 group. These results indicate that the point of effect of H. pylori infection in gastric cancer treatment is chemotherapy. These clinical and epidemiological data including ourselves led us to formulate the following aims to clarify the immunological mechanisms to drive better outcome in the challenging gastric cancer treatment.

研究分野：消化器外科、化学療法

キーワード：胃癌 術後補助化学療法 バイオマーカー Helicobacter Pylori

### 1. 研究開始当初の背景

胃癌術後補助療法の有用性を検証した ACTS-GC 試験の結果S-1 投与が進行胃癌根治術後の補助療法として推奨されている。しかしS-1 投与群における5年無再発生存率は、StageII で79.2%、StageIIIAで61.4% StageIIB で37.6%であり3)、特にStageIII の生存率は低くさらに予後改善を目指した化学療法が模索されている。また、S-1 内服の1年間内服継続可能な症例は約7割で副作用の負担は大きく本治療の恩恵を受ける症例の適切な選択が求められている。

### 2. 研究の目的

補助療法による治療成績改善には、短期間でより有効性を発現する患者負担の少ないレジメンの開発、有効性が期待できる症例の絞り込み、およびレジメン選択の個別化(薬剤感受性予測因子・予後予測因子の同定)が重要である。

当教室において、5-FU に対する候補バイオマーカーの反応性を検証するため胃癌細胞株を用いた基礎的検討を行った。その結果、NF- $\kappa$ B/JNK発現/p53遺伝子codon72多型が5-FU感受性を予測する一助になり臨床的に有用なバイオマーカーとなりえる可能性を見出した。今回これらの自験例データに基づき、我々は北海道・東北の14施設が参加する多施設共同臨床研究を開始した(Stage II/III胃癌根治切除後S-1術後補助化学療法におけるNF- $\kappa$ BおよびJNKタンパクの効果予測因子としての有用性についての研究)。これはS-1による胃癌術後化学療法を受けた患者の手術検体パラフィンブロックを500例集積し、上記の候補バイオマーカーの臨床的妥当性を検討する試みである。これらのバイオマーカーの有用性が実証されれば、対象となる患者数は年間7万人以上と推定される我が国の5-FUがん医療に少なからぬインパクトを与える可能性がある。また、本研究は5-FUは依然として消化器がん化学療法の中心であることから、胃癌に留まらず今後増

加が予想される大腸癌に加え食道癌や胆道癌のような比較的低頻度の癌腫についても随時応用できる可能性があることからその臨床的意義は高いと考える。

### 3. 研究の方法

先行実験で同定したNF- $\kappa$ B/JNK、およびTP53 コドン72 の遺伝子多型についてバイオマーカーとしての妥当性評価を目的とした多施設共同研究を実施する。S-1による胃癌術後補助化学療法の施行群・未施行群654例の手術検体パラフィンブロックを用いて、組織マイクロアレイによるNF- $\kappa$ B/JNKの免疫組織学的評価、および抽出DNAを用いた遺伝子多型解析を行い無再発生存および生存率を指標としてバイオマーカーとしての臨床応用の可能性を検証する。の結果から最終年度には抗体・PCRプライマーのキット化、5-FU反応におけるNF- $\kappa$ Bが関与する転写メカニズムの解明へ向けた基盤構築を行う。

### 4. 研究成果

平成27年度に多施設共同後ろ向き研究として654例の胃癌検体を集積した。集積した検体のうち当院の検体160症例を用いてPIK3CA変異とPI3K伝達経路関連タンパクの発現と再発率・生存率の関連について後方視的に検証した。その結果として、胃癌患者においてPIK3CA codon545, codon1047は低アリル頻度変異であるが、その変異クローンが予後に影響を及ぼす可能性は極めて限定的と考えられた。またPI3K伝達経路関連タンパクの中でp-AKTとPTENがともに独立した胃癌術後の予後予測因子である可能性が示唆された。TP53遺伝子コドン72DNA多型を解析し予後との関連を検討したが、明かな関連は認められなかった。また、NF- $\kappa$ B/JNK免疫染色は予定していた抗体が入手できず免疫染色は断念した。そこでNF- $\kappa$ Bの活性化を惹起する慢性炎症の存在に発想を転換し、H. pyloriと予後との関連を検討したところH. pylori陽性症例において良好な予後を示す傾向が認められた。本研究はランダム化比較試験ではないことから、

Propensity Score Matchingにより背景のバイアスを取り除いた新たな222例の解析セットを抽出した。Propensity Score Matchingにより、手術群ではH. pyloriによる予後の違いは見られなかったが、S-1群では明らかにH. pylori陽性群の予後が良好であった。このことから、HP感染による宿主側の変化が化学療法に有利な全身状態を誘導していることが推察され、この結果を受けて今後H.pylori感染の有無による前向き臨床試験を検討中である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 11件)

1. Nishizuka Satoshi S.、Tamura Gen、Nakatochi Masahiro、Fukushima Norimasa、Ohmori Yukimi、Sumida Chihiro、Iwaya Takeshi、Takahashi Takashi、Koeda Keisuke、Northern Japan Gastric Cancer Study Consortium  
Helicobacter pylori infection is associated with favorable outcome in advanced gastric cancer patients treated with S-1 adjuvant chemotherapy  
Journal of Surgical Oncology, 2018  
査読 有
2. Ishida Kaoru、Ito Chie、Ohmori Yukimi、Kume Kohei、Sato Kei A、Koizumi Yuka、Konta Akari、Iwaya Takeshi、Nukatsuka Mamoru、Kobunai Takashi、Takechi Teiji、Nishizuka Satoshi S.  
Inhibition of PI3K suppresses propagation of drug-tolerant cancer cell subpopulations enriched by 5-fluorouracil  
Scientific Reports 7, 2262-2262, 2017  
査読 有
3. Kume Kohei、Nishizuka Satoshi S.  
Colony Lysate Arrays for Proteomic Profiling of Drug-Tolerant Persisters of Cancer Cell  
Analytical Chemistry 89, 8626-8631, 2017  
DOI: 10.1021/acs.analchem.7b01215  
査読 有
4. Ito C、Nishizuka SS、Ishida K、Uesugi N、Sugai T、Tamura G、Koeda K、Sasaki A  
Analysis of PIK3CA mutations and PIK# pathway proteins in advanced gastric cancer  
Journal of surgical research 212, 195-204, 2017

査読 有

5. 肥田圭介、佐々木 章  
腹腔鏡下幽門保存胃切除術  
日本外科学会雑誌 117, 539-542, 2016  
査読 有
6. Chiba T, Sugitachi A, Kume K, Segawa T, Nishinari Y, Ishida K, Noda H, Nishizuka S, Kimura Y, Koeda K, Sasaki A  
Basic Studies on Locoregional Injection of a Newly Designed Chitin Sol  
癌と化学療法 42, 1561-1563, 2016  
査読 有
7. Umemura A, Koeda K, Fujiwara H, Chiba T, Otsuka K, Sasaki A  
Totally Laparoscopic Total Gastrectomy for Gastric Cancer at a Single Institutional Experience and Changes in Technique of Esophagojejunostomy.  
The Indian journal of surgery 78, 249-253, 2016  
DOI: 10.1007/s12262-016-1471-4  
査読 有
8. Sato KA, Hachiya T, Iwaya T, Kume K, Matsuo T, Kawasaki K, Abiko Y, Akasaka R, Matsumoto T, Otsuka K, Nishizuka SS  
Individualized Mutation Detection in Circulating Tumor DNA for Monitoring Colorectal Tumor Burden Using a Cancer-Associated Gene Sequencing Panel.  
PLoS One 11, 2016  
DOI: 10.1371/journal.pone.0146275  
査読 有
9. Kume K, Ishida K, Ikeda M, Takemoto K, Shimura T, Young L, Nishizuka SS  
Systematic Protein Level Regulation via Degradation Machinery Induced by Genotoxic Drug  
J Proteome Res 15, 205-215, 2016  
DOI: 10.1021/acs.jproteome.5b00759  
査読 有
10. Koeda K, Chiba T, Noda H, Nishinari Y, Segawa T, Akiyama Y, Iwaya T, Nishizuka S, Nitta H, Otsuka K, Sasaki A.  
Intracorporeal reconstruction after laparoscopic pylorus-preserving gastrectomy for middle-third early gastric cancer: a hybrid technique using linear stapler and manual suturing  
Langenbecks Arch Surg 401, 397-402, 2016  
DOI: 10.1007/s00423-016-1378-3  
査読 有

11. Nishizuka SS, Mills GB  
New era of integrated cancer biomarker discovery using reverse-phase protein arrays  
Drug Metab Pharmacokinet. 31, 35-45, 2016  
DOI: 10.1016/j.dmpk.2015.11.009  
査読 有

〔学会発表〕(計 7件)

1. Koeda K  
ABSOLUTE, a phase 3 trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in patients with pretreated advanced gastric cancer: Efficacy and QOL results.  
53<sup>rd</sup> ASCO annual meeting 2017

2. Nishizuka S  
Microbiota and Chemotherapy: A Downstream Finding of RPPA Biomarker Screening  
7th Reverse-Phase Protein Array Global Workshop 2017

3. Koeda K, Chiba T, Nishinari Y, Segawa T, Sasaki A  
Two-stage operation for marginally resectable advanced gastric cancer with pyloric stenosis  
第 89 回日本胃癌学会 広島, 2017

4. 肥田圭介, 千葉 丈広, 西成 悠, 瀬川 武紀, 秋山 有史, 岩谷 岳, 西塚 哲, 木村 祐輔, 新田 浩幸, 大塚 幸喜, 水野 大, 佐々木 章  
高度肥満患者に対する腹腔鏡下幽門側胃切除術の問題点と対策  
第 116 回日本外科学会 大阪, 2016

5. Koeda K, Chiba T, Nishinari Y, Sasaki A  
Improvements of esophagogastrectomy after laparoscopic proximal gastrectomy for upper-third early gastric cancer  
15th World Congress of Endoscopic Surgery, Suzhou, China, 2016

6. Koeda K  
Gastric cancer treatment guideline in Japan  
第 54 回日本癌治療学会 (招待講演) 2016

7. 肥田圭介, 千葉 丈広, 西成 悠, 瀬川 武紀, 秋山 有史, 岩谷 岳, 西塚 哲, 新田 浩幸, 大塚 幸喜, 水野 大, 佐々木 章  
合併症ゼロを目指した腹腔鏡下胃切除鏡視下再建法の確立 ~ Linear stapler と Burb ed suture device を用いた消化管再建 ~  
第 77 回日本臨床外科学会, 福岡, 2015

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

肥田 圭介 (Keisuke Koeda)  
岩手医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 10285596

### (2) 研究分担者

西塚 哲 (Satoshi Nishizuka)  
岩手医科大学・医歯薬総合研究所・教授  
研究者番号: 50453311