

令和 3 年 6 月 2 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K16581

研究課題名(和文)ゲノムワイドDNAメチル化解析を用いた大腸SM癌における所属リンパ節転移予測

研究課題名(英文) Prediction of lymph node metastasis in colorectal submucosal invasive cancer with genome-wide DNA methylation analysis

研究代表者

水越 幸輔 (Mizukoshi, Kosuke)

順天堂大学・医学部・非常勤助教

研究者番号：20794605

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)：大腸SM癌においては、約10-20%の症例で所属リンパ節転移を認めると報告され、そのような症例では追加腸切除術による所属リンパ節の切除が必要となる。

本研究では、近年、確立されてきた網羅的(ゲノムワイド)にDNAメチル化を測定するアッセイを用いて、大腸SM癌における所属リンパ節転移の予測精度を向上させる新たなDNAメチル化マーカーの同定を目指している。これまでに、大腸SM深部浸潤癌における所属リンパ節転移陽性症例と陰性症例を比較した(現時点までに各群12例ずつを解析済み)。現在、共同研究施設からの症例を集積し、validation studyを行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大腸SM癌においては、約10-20%の症例で所属リンパ節転移を認めると報告され、そのような症例では追加腸切除術による所属リンパ節の切除が必要となる。しかしながら、確立されたリスク評価方法は少なく、臨床的応用が可能とは言えないのが現状である。

本研究では、近年、確立されてきた網羅的(ゲノムワイド)にDNAメチル化を測定するアッセイを用いて、大腸SM癌における所属リンパ節転移の予測精度を向上させる新たなDNAメチル化マーカーの同定を目指している。本研究により新たな知見が得られれば、不必要な追加腸切除術を回避することが出来るようになることが期待できる点で、非常に意義深いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In colorectal SM cancer, regional lymph node metastasis is reported to be observed in about 10-20% of cases, and in such cases, regional lymph node resection by additional bowel resection is required.

In this study, we are trying to identify a new DNA methylation marker that can improve the prediction accuracy of regional lymph node metastasis in colorectal SM cancer by using an assay that comprehensively (genome-wide) measures DNA methylation that has been established in recent years. So far, we have compared positive and negative cases of regional lymph node metastasis in colorectal SM deep invasive cancer (12 cases in each group have been analyzed so far). Currently, we are collecting cases from other research facilities and conducting validation studies.

研究分野：エビジェネティクス

キーワード：大腸癌 DNAメチル化 網羅的DNAメチル化解析 大腸SM癌 リンパ節転移予測

1. 研究開始当初の背景

大腸癌は、世界全体において男女ともに罹患率および死亡率が高く、本邦においても罹患率、死亡率の高い癌腫の一つである。しかし、近年では便潜血反応検査および下部消化管内視鏡検査の普及や進歩により、腺腫や粘膜癌(M 癌)および比較的早期の大腸 SM 癌が発見されるようになってきている。これらの病変に対しては、内視鏡的切除術が施行され、多くの症例で内視鏡切除のみで根治が可能である。しかし一方で、大腸 SM 癌においては、約 10-20%の症例で所属リンパ節転移を認めると報告され、そのような症例では追加腸切除術による所属リンパ節の切除が必要となる。これまでは、大腸 SM 癌の SM 浸潤距離や脈管侵襲、組織型など主に病理組織学的所見に基づいて所属リンパ節転移のリスク評価が行われ、所属リンパ節転移が疑われる症例では追加腸切除術が推奨されてきた。発表者らのグループも SM 浸潤距離に着目し、所属リンパ節転移のリスク評価を報告した。しかしながら、追加腸切除術が施行された症例の約 80-90%では所属リンパ節転移は認められないため、そのような症例に対する追加腸切除術施行は過剰治療との批判も見受けられ、病理組織学的所見に基づいたリスク評価だけでは不十分であるのが現状である。そのため、近年では所属リンパ節転移のリスク評価の精度を高めるため、主に分子生物学的な手法を用いた Genetic biomarker の同定が試みられている。しかしながら、確立されたリスク評価方法は少なく、臨床的応用が可能とは言えないのが現状である。

2. 研究の目的

本研究では、近年、確立されてきた網羅的(ゲノムワイド)に DNA メチル化を測定するアッセイを用いて、大腸 SM 癌における所属リンパ節転移の予測精度を向上させる新たな DNA メチル化マーカーの同定を目指している。本研究により新たな知見が得られれば、不必要な追加腸切除術を回避することが出来るようになることが期待できる点で、非常に意義深いと考えられる。

3. 研究の方法

大腸 SM 深部浸潤癌における所属リンパ節転移陽性症例と陰性症例を比較し(現時点までに各群 12 例ずつを解析済み)、DNA メチル化状態が転移の有無と関連する loci を探索する。その際、個別 CpG 部位に加えて、MACON 解析により得たゲノムブロックの DNA メチル化状態も用いる。候補を合計 10 程度得る。現在、共同研究施設からの症例を集積し、validation study を行っている。

4. 研究成果

これまでに、リンパ節転移陽性、陰性症例を 12 例ずつゲノムワイドに解析し、以下のような heatmap による結果を得た。現在、共同研究施設からの症例を集積し、validation study を行っている。

トレーニングコホート24例におけるリンパ節転移の有無別 臨床病理学的因子の比較			
	LN metastasis (-) (n=12)	LN metastasis (+) (n=12)	p-value
Age *	76.5 (56 - 86)	69 (55 - 89)	0.37
Gender (Male / Female)	3 / 9	6 / 6	0.40
Location (C / A / T)	5 / 5 / 2	1 / 9 / 2	0.15
Tumor size *	21.5 (8 - 45)	23 (12 - 40)	0.86
Macroscopic type (Ip / Is+Ilc / Ila / Ila+Ilc / Ile+Ila / LST-G / LST-NG)	0 / 4 / 3 / 4 / 0 / 1 / 0	2 / 1 / 3 / 2 / 2 / 1 / 1	0.28
Differentiation (well / mode / poor)	8 / 4 / 0	6 / 6 / 0	0.68
Depth of submucosal invasion (μm)*	2500 (1800 - 5000)	2750 (1300 - 5000)	0.93
Endoscopic resection (- / +)	11 / 1	10 / 2	1.00
		Median (min-max)	

⇒ 2群間で臨床病理学的因子に差を認めない。

図 1

トレーニングコホートにおけるリンパ節転移陽性、陰性症例の比較では、年齢、性別、占居

部位、腫瘍径、肉眼型、組織型、SM 浸潤距離、内視鏡的切除の有無、に関して 2 群間で差を認めなかった(図 1)。

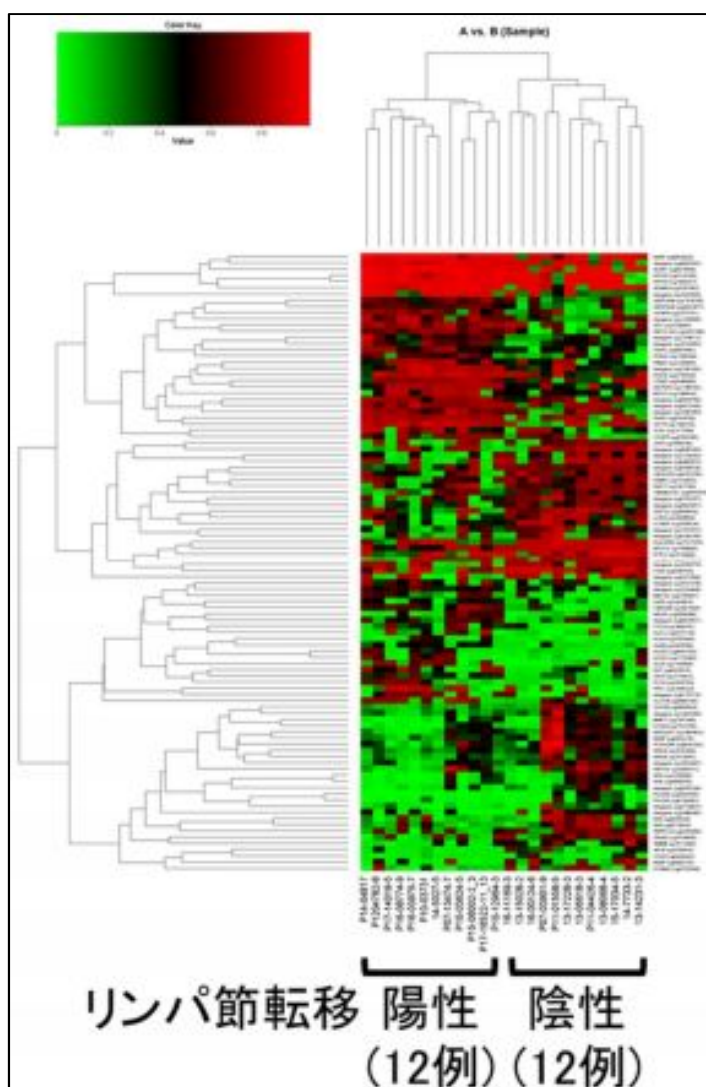


図 2

これまでに、リンパ節転移陽性、陰性症例を 12 例ずつゲノムワイドに解析し、図 2 のような heatmap による結果を得た。今後、validation cohort を用いて、結果の検証を行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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			
米国	Johns Hopkins University			