

令和 5 年 5 月 8 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09003

研究課題名（和文）炎症性腸疾患に合併する大腸癌における遺伝子変異に基づいた新しい診断・治療法の確立

研究課題名（英文）Establishment of new diagnosis and treatment based on genomic alterations in colitis-associated cancer

研究代表者

中野 麻恵（Nakano, Mae）

新潟大学・医歯学総合病院・特任助教

研究者番号：20790281

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：炎症性腸疾患に合併する大腸癌（Colitis-associated cancer: CAC）は、散発性大腸癌とは臨床病理学および遺伝子学的に異なる特徴を有する。CACおよび散発性大腸癌に対して、次世代シーケンサーによる網羅的な遺伝子変異解析を実施したところ、CACでは散発性大腸癌とは異なる遺伝子変異プロファイルを有することが明らかとなった。また、変異シグネチャー解析を行なったところ、CACに特徴的な変異シグネチャーが検出された。これらのCACの遺伝子学的特徴は、CACの診断および治療に応用できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

罹病期間の長い炎症性腸疾患では、一定の頻度でCACが発生する。CACの診断および治療に関する臨床的な課題として、診断が困難であること、薬物療法が確立していないことが挙げられる。本研究の学術的意義は、次世代シーケンサーによる網羅的な遺伝子変異解析を用いて、CACに特徴的な遺伝子変異プロファイルを明らかとしたことである。さらに、パイオインフォマティクスによる変異シグネチャー解析によって、治療に応用可能な変異シグネチャーを検出したことである。本研究の社会的意義は、CACの診断および薬物療法の体系を確立するための基盤となるCACの遺伝子学的特徴を明らかとしたことである。

研究成果の概要（英文）：Colitis-associated cancer (CAC) has clinicopathologically and genetically different characteristics from sporadic colorectal cancer. Next-generation sequencing-based gene panel testing revealed that CAC has different genetic profile from sporadic colorectal cancer. In addition, it revealed characteristic mutational signatures which could be useful for treatment in CAC. It was suggested that these genetic features of CAC could be applied to the diagnosis and treatment of CAC.

研究分野：消化器外科学

キーワード：炎症性腸疾患 潰瘍性大腸炎 大腸癌 遺伝子パネル検査 変異シグネチャー

1. 研究開始当初の背景

炎症性腸疾患の患者数は年々増加してきている。罹病期間の長い炎症性腸疾患では、一定の頻度で炎症性腸疾患に合併する大腸癌 (Colitis-associated cancer: CAC) が発生する。CAC では認識が困難な表面平坦型病変が、同時性・異時性に多発することが知られている。したがって、CAC の診断では、従来の大腸内視鏡検査を補完する新たな診断方法を確立する必要がある。また、CAC は散発性大腸癌とは異なる発癌機構を有することから、CAC に対する独自の薬物療法の体系が必要である。つまり、CAC の診断および治療に関する臨床的な課題として、診断が困難であること、薬物療法が確立していないことが挙げられる。

近年、次世代シーケンサーによる網羅的な遺伝子変異解析によって、個々の癌の遺伝子変異の特徴を詳細に知ることができるようになった。我々は、CAC における特徴的な遺伝子変異を検出し詳細に解析することによって、CAC の新たな診断および薬物療法の体系を構築できるのではないかと考え本研究を立案した。

2. 研究の目的

CAC において遺伝子変異に基づいた新しい診断および薬物療法の研究基盤を確立すること

3. 研究の方法

本研究では、CAC 15 例および例散発性大腸癌 203 例に次世代シーケンサーによる網羅的な遺伝子変異解析 (400 遺伝子以上) を実施し、両者の遺伝子プロファイルを比較した。また、CAC 15 例に対してパイオインフォマティクスによる変異シグネチャー解析を行った。さらに、個々の CAC の症例において、遺伝子パネル検査の診断および薬物療法への応用の可能性を検討した。尚、本研究は新潟大学遺伝子倫理委員会の承認を得ている (承認番号 G2015-0816, G2020-0038)。

4. 研究成果

CAC では、散発性大腸癌と比較すると *APC* 変異 (13% vs 81%; $P < 0.001$) および *PTEN* 変異 (0% vs 28%; $P = 0.014$) の頻度が有意に低かった。また CAC では、*RNF43* のフレームシフトおよびナンセンス変異の頻度が有意に高かった (27% vs 7%; $P = 0.025$)。 *TP53* 変異は、CAC の 13 例 (87%) に認められた。興味深いことに、CAC の 4 例 (27%) は *TP53* 変異以外の遺伝子変異を認めなかった。これらの CAC の遺伝子変異の特徴は、CAC と散発性大腸癌の鑑別

診断に応用可能であると考えられた。

CAC の 2 例 (13%) に高頻度マイクロサテライト不安定性を認めた。これは、CAC の一部には免疫チェックポイント阻害剤の効果が期待される症例が存在することを示唆している。また、CAC の 14 例 (93%) に相同組換え修復欠損に関連する “ シグネチャー 3 ” を認めた。これは、CAC における白金製剤および分子標的治療の可能性を示唆している。

本研究の学術的意義は、次世代シーケンサーによる網羅的な遺伝子変異解析を用いて、CAC に特徴的な遺伝子変異プロファイルを明らかとしたことである。さらに、バイオインフォマティクスによる変異シグネチャー解析によって、治療に応用可能な変異シグネチャーを検出したことである。本研究の社会的意義は、CAC の診断および薬物療法の体系を確立するための基盤となる CAC の遺伝子学的特徴を明らかとしたことである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yoshifumi Shimada, Mae Nakano, Kenichi Mizuno, Junji Yokoyama, Akio Matsumoto, Kana Tanaka, Hidehito Oyanagi, Masato Nakano, Hiroshi Ichikawa, Jun Sakata, Hitoshi Kameyama, Yasumasa Takii, Mika Sugai, Yiwei Ling, Shiho Takeuchi, Shujiro Okuda, Shuji Terai, Yoichi Ajioka, Toshifumi Wakai	4. 巻 24(6)
2. 論文標題 Gene panel testing detects important genetic alterations in ulcerative colitis-associated colorectal neoplasia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 442
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2022.13562	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 島田 能史、中野 麻恵、松本 瑛生、中野 雅人、市川 寛、羽入 隆晃、滝沢 一泰、坂田 純、小林 隆、若井 俊文
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎に合併する大腸癌の遺伝子学的特徴
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshifumi Shimada, Mae Nakano, Hidehito Oyanagi, Masato Nakano, Hiroshi Ichikawa, Masayuki Nagahashi, Jun Sakata, Hitoshi Kameyama, Yasumasa Takii, Toshifumi Wakai
2. 発表標題 Significance of gene-panel testing in sporadic and ulcerative colitis-associated colorectal cancer
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mae Nakano, Yoshifumi Shimada, Hikaru Ozeki, Daisuke Yamai, Akio Matsumoto, Kaoru Abe, Yosuke Tajima, Masato Nakano, Kazuki Moro, Junko Tsuchida, Yusuke Muneoka, Kenji Usui, Yosuke Kano, Hirotsuke Ishikawa, Hiroshi Ichikawa, Kazuyasu Takizawa, Jun Sakata, Takashi Kobayashi, Shujiro Okuda, Toshifumi Wakai
2. 発表標題 Usefulness of gene panel testing for ulcerative colitis-associated colorectal cancer
3. 学会等名 第20回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2023年

〔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
研究分担者	島田 能史 (Shimada Yoshifumi) (20706460)	新潟大学・医歯学系・助教 (13101)	
研究分担者	横山 純二 (Yokoyama Junji) (70422615)	新潟大学・医歯学総合病院・准教授 (13101)	
研究分担者	中野 雅人 (Nakano Masato) (70744788)	新潟大学・医歯学総合病院・助教 (13101)	
研究分担者	小柳 英人 (Oyanagi Hideto) (70831725)	新潟大学・医歯学総合病院・専任助教 (13101)	
研究分担者	松本 瑛生 (Matsumoto Akio) (30769401)	新潟大学・医歯学総合病院・専任助教 (13101)	
研究分担者	田中 花菜 (Tanaka Kana) (60745579)	新潟大学・医歯学総合病院・特任助教 (13101)	
研究分担者	市川 寛 (Ichikawa Hiroshi) (50721875)	新潟大学・医歯学系・助教 (13101)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	凌 一葦 (Riyo Ichii) (70804540)	新潟大学・医歯学総合研究科・特任助教 (13101)	
研究分担者	竹内 志穂 (Takeuchi Shiho) (70422277)	新潟大学・医歯学総合研究科・特任准教授 (13101)	

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