

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09033

研究課題名(和文) DNAとRNAによる複合バイオマーカーパネルを用いた膵癌治療アルゴリズムの構築

研究課題名(英文) Development of an algorithm for pancreatic cancer treatment using a combined DNA and RNA biomarker panel

研究代表者

吉田 龍一 (Yoshida, Ryuichi)

岡山大学・大学病院・講師

研究者番号：80534768

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)： mutKRAS-ctDNAが術前もしくは術後に検出された患者群では有意に予後不良であることが確認されました。さらには術前後mutKRAS-ctDNA検出状況を組み合わせることで、膵癌の治療成績に寄与する肝再発症例の選別が可能になる可能性が見出されました。

また膵癌原発巣でのGATA6低発現患者群では有意に予後不良であることが確認されました。

これらの結果を併せて、膵癌患者をlow/intermediate/high risk群に分類することが可能であり、真の切除適応や最適な切除時期の決定が可能となる「新たな膵癌治療戦略」の考案を試みました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新規化学療法の実臨床への導入や切除可能性分類に従った診断体系の構築により膵癌治療成績は進歩しつつありますが、膵癌は現在でも極めて予後不良な難治癌です。

本研究では膵癌原発巣のRNA発現・ctDNA内遺伝子変異情報を用いた複合バイオマーカーパネルを作成し、真の切除適応や最適な切除時期の決定が可能となる膵癌治療アルゴリズムの構築を試みました。膵癌外科治療は多大な生体侵襲を伴うものであり、膵癌の生物学的悪性度が反映された治療アルゴリズムが実臨床に応用されるようになれば、膵癌患者さんにとって多大な福音となることが期待されています。

研究成果の概要(英文)： Patients with mutKRAS-ctDNA detected preoperatively or postoperatively had a significantly poorer prognosis. Furthermore, a combined analysis of preoperative and postoperative mutKRAS-ctDNA detection status could be useful for detecting patients with liver recurrence. In addition, a significantly poor prognosis was observed in the group of patients with low GATA6 expression in primary tumors of pancreatic cancer. These results suggest that classification of pancreatic cancer patients according to biological risk factors could potentially determine the indications for surgery and the optimal timing of resection.

研究分野：膵癌

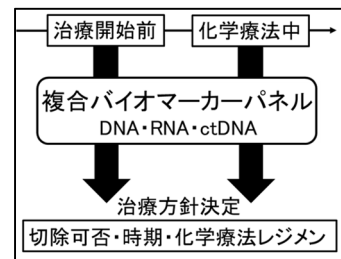
キーワード：膵癌

1. 研究開始当初の背景

新規化学療法の実臨床への導入や切除可能性分類に従った診断体系の構築により、膵癌治療成績は進歩しつつあるが、膵癌は現在でも極めて予後不良な難治癌である。膵癌の生物学的悪性度は他の消化器癌に比べて高いため、画像上切除可能と判断し術前化学療法後に手術を行っても早期再発死亡する症例が存在する。膵癌外科治療は多大な生体侵襲を伴うものであり、真の切除適応や最適な切除時期の同定が可能となれば膵癌患者にとって多大な福音となる。

2. 研究の目的

膵癌原発巣の DNA・RNA、血液中の ctDNA を用いた複合バイオマーカーパネルを作成し、独創的な膵癌治療アルゴリズムの構築すること。

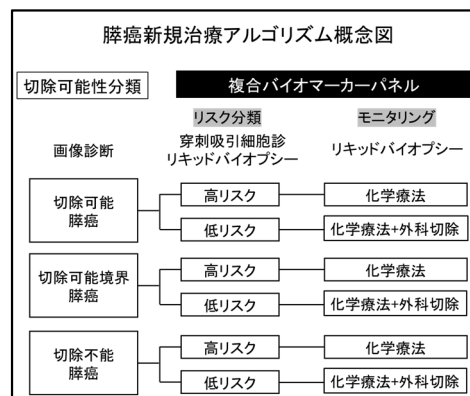


3. 研究の方法

院内バイオバンクに保管済の、膵癌治療経過中の経時的な血液試料や切除組織を用いて以下の方法で研究を進めた。

外科的切除を行った膵癌患者において術前・術後の循環血液中の ctDNA 内 KRAS 遺伝子の mutation (mutKRAS-ctDNA)解析を行い予後との相関について検証した。

ctDNA とは異なる側面から、膵癌における RNA 解析として、膵癌の分子サブタイプを分ける指標の一つである原発巣の GATA6(GATA binding protein 6)発現に着目し解析を行い予後との相関について検証した。



これらの結果を併せて、真の切除適応や最適な切除時期の決定が可能となる「複合バイオマーカーを用いた新たな膵癌治療戦略」を考案した。

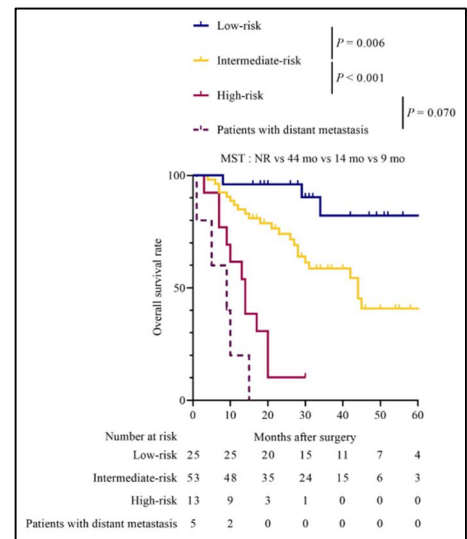
4. 研究成果

mutKRAS-ctDNA が術前もしくは術後に検出された患者群では有意に予後不良であることが確認された。また画像診断における切除可能性分類や膵癌における唯一の生物学的指標である CA19-9 値とは独立した予後不良因子となり得ることが示唆された。さらには術前後 mutKRAS-ctDNA 検出状況を組み合わせることで、膵癌の治療成績に寄与する肝再発症例の選別が可能になる可能性が見出された。

外科切除を受けた膵癌原発巣での GATA6 低発現患者群では有意に予後不良であることが確認された。

これらの結果を併せて、術前・術後の各時期において mutKRAS-ctDNA 情報や GATA6 発現情報を組み合わせることで、患者群を low/intermediate/high risk 群に分類することが可能であり、真の切除適応や最適な切除時期の決定が可能となる「新たな膵癌治療戦略」を考案することが可能であった。本戦略は腫瘍の生物学的悪性度を膵癌治療方針に反映させるという新規性に富んだ実臨床での活用が高く期待されるものであるが、本研究は単施設

Overall survival based on preoperative risk classification.



設のサンプルを用いた後ろ向き研究であるため、前向き多施設コホートでの前向きな検証が必須であり、今後多施設での比較試験等で本試験の結果の妥当性を検証していく必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 Yoshida Ryuichi
2. 発表標題 Clinical Significance of KRAS Mutations in Circulating Tumor DNA for Appropriate Surgical Indication and Timing in Patients with Borderline Resectable or Unresectable Pancreatic Cancer
3. 学会等名 第33回日本肝胆膵外科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉田 龍一
2. 発表標題 進行膵癌集学的治療における術前血中KRAS遺伝子変異の新規バイオマーカーとしての有用性に関する検討
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 吉田 龍一
2. 発表標題 膵癌患者における生体試料を用いたctDNA遺伝子解析の取り組み～診療施設併設型バイオバンク利用の現状と実際～
3. 学会等名 第6回クリニカルバイオバンク学会シンポジウム
4. 発表年 2021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	香川 俊輔 (Kagawa Syunsuke) (00362971)	岡山大学・大学病院・准教授 (15301)	

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	重安 邦俊 (Shigeyasu Kunitoshi) (70544071)	岡山大学・大学病院・助教 (15301)	

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