

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08703

研究課題名（和文）直腸癌化学放射線療法後の臨床的完全奏効に対する新規サーベイランス方法の確立

研究課題名（英文）Establishment of a new surveillance method for clinical complete response after chemoradiotherapy in patients with rectal cancer

研究代表者

島田 能史（Shimada, Yoshifumi）

新潟大学・医歯学系・講師

研究者番号：20706460

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）：目的は、直腸癌に対する化学放射線療法（Chemoradiotherapy: CRT）の非手術を選択する治療戦略（Watch and Wait: W&W）において、個々の遺伝子変異に基づいた新しいサーベイランスの研究基盤を確立することである。本研究では、全ゲノム解析等から遺伝子変異データを取得し、CRTの治療効果予測およびW&Wのサーベイランスにおいて有用な遺伝子変異を探索した。また、著しいCRT治療効果を認めた症例の遺伝子発現を抽出し、治療効果と関連する遺伝子発現の特徴を解析した。そして、CRTの治療効果予測およびW&Wのサーベイランスにおいて有用な遺伝子異常の候補を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は、全ゲノム解析等の遺伝子変異解析からゲノムデータを取得し、現時点では臨床的意義が不明である遺伝子変異も含めた解析を行い、直腸癌のCRTにおける治療効果予測およびW&Wのサーベイランスにおいて有用な遺伝子変異の候補を抽出したことである。

本研究の社会的意義は、直腸癌のCRTおよびW&Wのサーベイランスにおいて、個々のゲノム異常に基づく新たな治療戦略の構築のための基盤形成を行ったことである。

研究成果の概要（英文）：The purpose is to establish a new surveillance method base based on individual genetic alterations in Watch and Wait (W&W) strategy after chemoradiotherapy (CRT) in patients with rectal cancer. In this study, we obtained the data of genetic alterations from such as whole-genome sequencing and searched for genetic alterations that are useful in predicting the therapeutic effects of CRT and in the surveillance of W&W strategy. In addition, we extracted the gene expression of patients in which a significant effect of CRT was observed, and analyzed the characteristics of gene expression related to the treatment effect. We found candidates for genetic alterations that are useful for predicting the therapeutic effects of CRT and for the surveillance of W&W strategy.

研究分野：消化器外科

キーワード：直腸癌 術前化学放射線療法 Watch and Wait サーベイランス 遺伝子変異

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

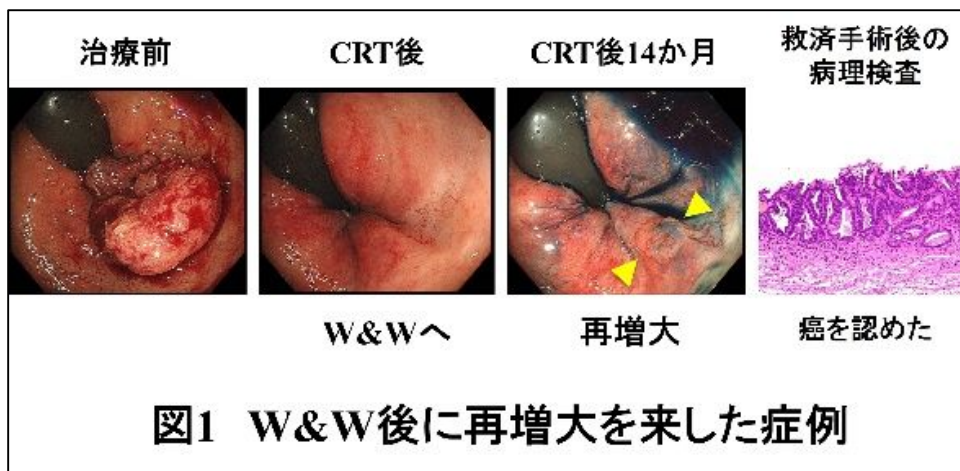
1. 研究開始当初の背景

直腸癌に対する術前化学放射線療法 (Chemoradiotherapy: CRT) で臨床的完全奏効 (Clinical complete response: cCR) が得られた症例に対して、積極的に非手術を選択する治療戦略 (Watch and Wait: W&W) が注目されている。W&W では、直腸癌の再増大 (図 1) を早期に効率よく検出し、救済手術を行うためのバイオマーカーが求められている。

CRT 後の cCR とは、粘膜面が平坦な白色の潰瘍治癒痕であり、原発巣の腫瘍やリンパ節転移の遺残所見を認めない状態と定義される¹⁾。W&W では、3~4 か月ごとに直腸診・大腸内視鏡検査・MRI 等によって、原発巣の粘膜面の变化やリンパ節の腫大の有無を評価する。しかし、実臨床においては、頻回に各種の検査を行っても W&W 後の再増大の診断に苦慮することもあり、臨床医の悩みの種となっている。

近年、癌組織を用いるがん遺伝子パネル検査が保険収載となり、日常臨床において個々の癌の遺伝子変異プロファイルを知ることができるようになった。さらに、循環腫瘍 DNA (circulating tumor DNA: ctDNA) のリキッドバイオプシーを使用して、癌の遺伝子変異の特徴を知ることができるようになった²⁾。

以上の学術的背景を踏まえた、本研究課題の核心をなす学術的「問い」は、「個々の直腸癌において特徴的な遺伝子変異を検出することによって、CRT 後の W&W におけるサーベイランスを個別化することができるのではないか」という点である。



2. 研究の目的

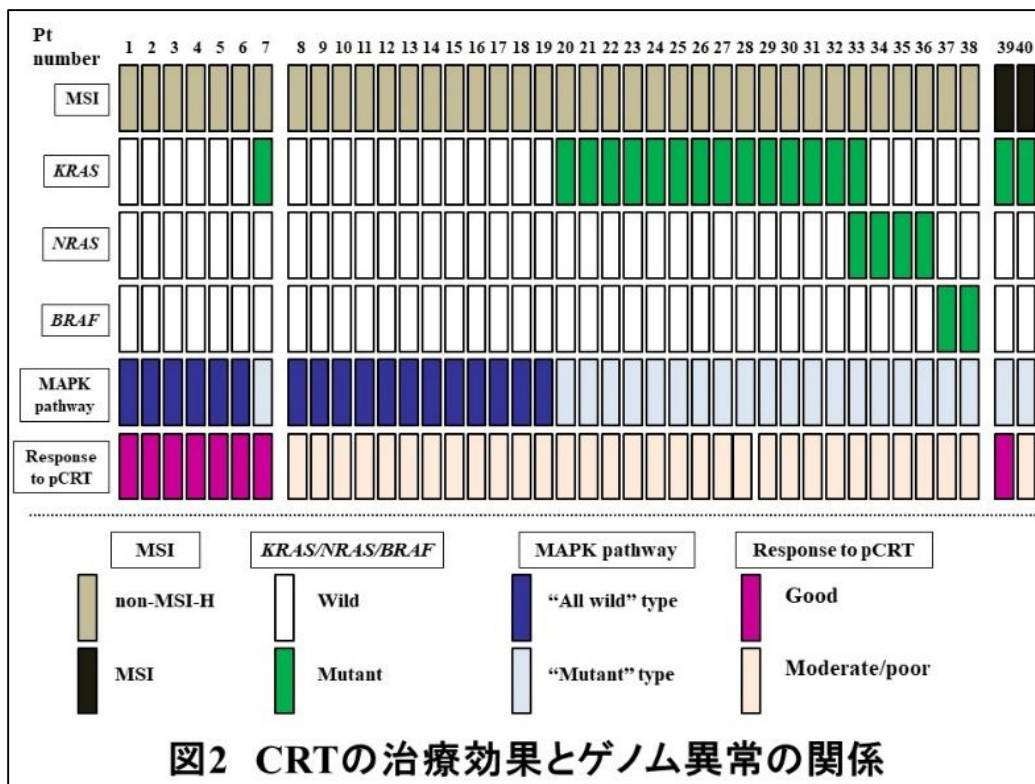
「直腸癌に対する CRT 後の W&W において、個々の遺伝子変異に基づいた新しいサーベイランスの研究基盤を確立すること」である。

3. 研究の方法

全ゲノム解析およびトランスクリプトーム解析等を実施してゲノムデータを取得し、CRT の治療効果予測および W&W のサーベイランスにおいてターゲットとなるゲノム異常を探索した。遺伝子変異データを用いて pathway 解析および mutational signature 解析を実施し、病理学的完全奏効 (ypCR) 症例と非 ypCR または W&W 後に再増殖が見られない症例における遺伝子変異の特徴を解析した。遺伝子発現データを用いて pathway 解析および gene ontology 解析を行い、ypCR 症例と非 ypCR 症例における遺伝子発現の特徴を解析した。

4. 研究成果

(1) 遺伝子変異データの解析では、MAPK シグナル伝達経路の異常および腫瘍変異負荷量に着目して CRT の治療効果との関連を解析した。その結果、MAPK 経路の主要な遺伝子 (KRAS、NRAS、BRAF) に遺伝子変異がない症例 (All wild type) では CRT の治療効果が高く、W&W 後の再増殖を認めた症例では KRAS に遺伝子変異を認めるなどの特徴を見出した (図 2)。また、遺伝子変異負荷量の多い症例では、CRT の治療効果が高い可能性があることが明らかとなった。以上の結果を、第 78 回日本消化器外科学会総会で発表した。



(2) 遺伝子発現データの解析では、Gene Ontology 解析を行い、“免疫応答 (immune response)” と関連する遺伝子の発現に着目して CRT の治療効果との関連を解析した。その結果、CRT の著しい効果を認めた症例では通常の効果をも認めた症例と比較して CRT 開始前および開始後の免疫関連遺伝子発現が高くなっていることが明らかとなった。これらの成果は、現在英語論文として発表準備を行っている。

< 引用文献 >

- 1) Smith JJ et al. *BMC Cancer*. 2015;15:767.
- 2) Merker JD et al. *J Clin Oncol*. 2018;36:1631-1641.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4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, 松本 瑛生, 中野 麻恵, 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	地域連携を利用した直腸癌の集学的治療への取り組み
3. 学会等名	第77回日本消化器外科学会総会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	島田能史, 小柳英人, 松本瑛生, 阿部馨, 田中花菜, 田島陽介, 中野麻恵, 中野雅人, 諸和樹, 須藤翔, 加納陽介, 三浦宏平, 市川寛, 羽入隆晃, 滝沢一泰, 永橋昌幸, 坂田純, 小林隆, 小杉伸一, 若井俊文
2. 発表標題	直腸癌の化学放射線療法における治療効果予測 - がん遺伝子パネル検査による遺伝子変異プロファイリングから -
3. 学会等名	第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	島田能史, 松本瑛生, 小柳英人, 平井裕美子, 荒引みちる, 田中花菜, 阿部馨, 田島陽介, 中野麻恵, 中野雅人, 廣瀬雄己, 加納陽介, 三浦宏平, 市川寛, 羽入隆晃, 滝沢一泰, 石川卓, 坂田純, 小林隆, 若井俊文
2. 発表標題	直腸癌に対する術前化学放射線療法後の直腸温存治療の検討
3. 学会等名	JDDW2021
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	島田能史, 田島陽介, 中野麻恵, 阿部 馨, 山井大介, 市川 寛, 三浦宏平, 坂田 純, 小林 隆, 若井俊文
2. 発表標題	遺伝子変異プロファイルからみた直腸癌の術前化学放射線療法における治療効果予測
3. 学会等名	第78回日本消化器外科学会総会
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	奥田 修二郎 (Okuda Shujiro) (00512310)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	
研究分担者	太田 篤 (Ohta Atsushi) (00749616)	新潟大学・医歯学総合病院・講師 (13101)	
研究分担者	大橋 瑠子 (Ohashi Riuko) (20447600)	新潟大学・医歯学系・准教授 (13101)	
研究分担者	若井 俊文 (Wakai Toshifumi) (50372470)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	
研究分担者	竹内 志穂 (Takeuchi Shiho) (70422277)	新潟大学・医歯学系・客員研究員 (13101)	
研究分担者	中野 雅人 (Nakano Masato) (70744788)	新潟大学・医歯学総合病院・講師 (13101)	
研究分担者	凌 一葦 (Ling Yiwei) (70804540)	新潟大学・医歯学系・助教 (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
---------	---------