

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月1日現在

機関番号：32643
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22591443
 研究課題名（和文） マイクロアレイによる大腸癌 Cetuximab 療法の効果予測と効果規定遺伝子の検討
 研究課題名（英文） Gene expression and prediction of response to cetuximab therapy in colorectal cancer.
 研究代表者
 野澤 慶次郎 (NOZAWA KEIJIRO)
 帝京大学・医学部・講師
 研究者番号：90317686

研究成果の概要（和文）：大腸癌の遺伝子発現により cetuximab 療法の効果予測式を作成することを目的とした。トレーニングセット 30 例で 61probe により予測式を作成した結果、sensitivity, specificity は、それぞれ 91.7%、94.4%、であった。また、テストセット 16 例で効果予測精度の検証を行った結果、sensitivity, specificity は、それぞれ 60.6%、81.8% であった。

研究成果の概要（英文）：The aim of the study was to make a predictive model for the response to cetuximab therapy in colorectal cancer. Based on gene expression of 61 probes we made a predictive model using 30 training samples. The sensitivity and specificity were 91.7%, 94.4%, respectively. Next we validated the accuracy of the model in test samples. The sensitivity and specificity were 60.0%, 81.8%, respectively.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2012 年度	200,000	60,000	260,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：大腸癌、Cetuximab、遺伝子発現解析、個別化医療

1. 研究開始当初の背景
大腸癌に対する分子標的薬である cetuximab による生存期間の延長が報告されている。一

方、cetuximab を投与しても、約 40%–50% の症例には効果が期待できないこと、さらに副作用も存在することが知られている。しか

し、現在までに国内、国外何れの報告においても、大腸癌に対する cetuximab 療法の効果を高精度で予測するマーカーは確立されていない。

2. 研究の目的

本研究では、DNAマイクロアレイによる網羅的解析や real-time RT-PCR 法による検証を行うことにより、臨床的応用の可能な数遺伝子による cetuximab 療法の効果予測式を作成することを目的とする。

3. 研究の方法

外科的切除後再発を認め、再発巣の外科切除が不能な症例、および大腸癌の診断時に切除不能な転移巣を有する症例のうち、手術時あるいは内視鏡検査により原発巣の大腸癌組織が凍結保存されている症例を対象とした。また、これらの症例のうち、大腸癌組織を用いた遺伝子研究に対してインフォームドコンセントが得られている症例の大腸癌組織を用い、GeneChip 解析を行った。CT 画像診断所見などの臨床的データにより cetuximab 療法の効果の認められた症例（効果有り群）と、認められなかった症例（効果無し群）に分類した。

まずトレーニングサンプルで遺伝子発現より cetuximab 療法の効果予測式を作成した。次に、予測式を作成した症例とは独立した症例（テストサンプル）で、効果の予測式の精度を検証した。

4. 研究成果

まずトレーニングセットの30例で、cetuximab 療法の効果の認められた症例（効果有り群）と認められなかった症例（効果無し群）に分類し、両群間で有意に発現の異なる遺伝子群により効果予測を行った。効果有り群と効果無し群で有意に発現の異なった61 probe により予測式を作成した。61 probe のうち効果無し群で発現が低下していたのは33 probe で、これらの中には TACSTD2、TNFRSF11B、EFNA5、DPEP1 などが含まれていた。一方、効果無し群で発現が上昇していたのは28 probe で、CXCL2、IL 13RA2、GAS1、AK4、CXCL5、HLA-DQA1 などが含まれていた。

61 probe を用いた効果予測では、sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) は、それぞれ 91.7%、94.4%、91.7%、94.4%であった。また accuracy は 93.3%であった。次に、テストセット16例で効果予測精度の検証を行った。その結果、sensitivity, specificity, PPV, NPV は、それぞれ 60.6%、81.8%、60.6%、81.8%であった。また accuracy は 75.0%であった。さらに、マイクロアレイと real-time RT-PCR で同じ発現傾向を示す probe 群を選別して予測を行ったが、マイクロアレイによりテストセットで予測を行った予測精度を超える精度は得られなかった。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計13件）

- 1) Watanabe T, Kobunai T, Yamamoto Y, Matsuda K, Ishihara S, Nozawa K, Yamada H, Hayama T, Inoue E, Iinuma H. Chromosomal instability (CIN) phenotype, CIN-high and CIN-low, predicts survival for colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 30(18): 2256-64, 2012 (査読有)
- 2) Horiuchi A, Iinuma H, Akahane T, Shimada R, Watanabe T. Prognostic significance of PDCD4 expression and association with microRNA-21 in each Dukes' stage of colorectal cancer patients. *Oncology Reports* 27(5): 1384-1392, 2012 (査読有)
- 3) Akiyoshi T, Kobunai T, Watanabe T. Predicting the response to preoperative radiation or chemoradiation by a microarray analysis of the gene expression profiles in rectal cancer. *Surgery Today*

- 42(8) : 713-719 , 2012 (査読有)
- 4) Akiyoshi T, Kobunai T, Watanabe T. Recent approaches to identifying biomarkers for high-risk stage II colon cancer. *Surgery Today* 42(11) : 1037-1045 , 2012 (査読有)
 - 5) Kawai K, Sunami E, Tsuno NH, Kitayama J, Watanabe T. Polyp surveillance after surgery for colorectal cancer. *International journal of colorectal disease* 27(8): 1087-1093, 2012 (査読有)
 - 6) Akiyoshi T, Watanabe T, Miyata S, Kotake K, Muto T, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Results of a Japanese nationwide multi-institutional study on lateral pelvic lymph node metastasis in low rectal cancer: is it regional or distant disease? *Annals of Surgery* 255(6): 1129-1134 , 2012 (査読有)
 - 7) Nozawa H, Kitayama J, Sunami E, Watanabe T. Impact of chronic kidney disease on outcomes of surgical resection for primary colorectal cancer: a retrospective cohort review. *Diseases of the Colon and Rectum* 55(9): 948-956 , 2012 (査読有)
 - 8) Watanabe T, Kobunai T, Yamamoto Y, Ikeuchi H, Matsuda K, Ishihara S, Nozawa K, Inuma H, Kanazawa T, Tanaka T, Yokoyama T, Konishi T, Eshima K, Ajioka Y, Hibi T, Watanabe M, Muto T, Nagawa H. Predicting ulcerative colitis-associated colorectal cancer using reverse-transcription polymerase chain reaction analysis. *Clinical Colorectal Cancer* 10:134-141,2011 (査読有)
 - 9) Watanabe T, Kobunai T, Yamamoto Y, Matsuda K, Ishihara S, Nozawa K, Inuma H, Ikeuchi H. Gene expression of vascular endothelial growth factor a, thymidylate synthase, and tissue inhibitor of metalloproteinase 3 in prediction of response to bevacizumab treatment in colorectal cancer patients. *Diseases of the Colon and Rectum* 54:1026-1035, 2011 (査読有)
 - 10) Watanabe T, Kobunai T, Yamamoto Y, Matsuda K, Ishihara S, Nozawa K, Inuma H, Ikeuchi H, Eshima K. Differential gene expression signatures between colorectal cancers with and without KRAS mutations: Crosstalk between the KRAS pathway and other signaling pathways. *European Journal of Cancer* 47:1946-1954, 2011 (査読有)
 - 11) Watanabe T, Kobunai T, Ikeuchi H, Yamamoto Y, Matsuda K, Ishihara S, Nozawa K, Inuma H, Kanazawa T, Tanaka T, Yokoyama T, Konishi T, Eshima K, Ajioka Y, Hibi T, Watanabe M, Muto T, Nagawa H. RUNX3 copy number predicts the development of UC-associated colorectal cancer. *International Journal of Oncology* 38(1) 201-207, 2011 (査読有)
 - 12) Ishihara S, Watanabe T, Kiyomatsu T, Yasuda K, Nagawa H. Prognostic significance of response to preoperative radiotherapy, lymph node metastasis, and CEA level in patients undergoing total mesorectal excision of rectal cancer. *International journal of colorectal disease* 25(12):1417-1425, 2010 (査読有)
 - 13) Watanabe T, Kobunai T, Yamamoto Y, Kanazawa T, Konishi T, Tanaka T, Matsuda K, Ishihara S, Nozawa K, Eshima K, Muto T, Nagawa H. Prediction of liver metastasis after colorectal cancer using reverse transcription-polymerase chain

reaction analysis of 10 genes.
European Journal of Cancer
46(11):2119-2126, 2010 (査読有)

〔学会発表〕 (計0件)

〔図書〕 (計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

〔その他〕 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野澤 慶次郎 (NOZAWA KEIJIRO)

帝京大学・医学部・講師

研究者番号： 90317686

(2) 研究分担者

渡邊 聡明 (WATANABE TOSHIKI)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号： 80210920