

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 4 月 7 日現在

機関番号：72696

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26861063

研究課題名(和文) Genetic profileに基づいた大腸癌肝転移に対する化学療法の効果予測

研究課題名(英文) Prediction of response to chemotherapy of colorectal liver metastases based on the tumor genetic profile

研究代表者

進藤 潤一 (Shindoh, Junichi)

(財) 沖中記念成人病研究所・その他部局等・研究員

研究者番号：90701037

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：大腸癌肝転移の化学療法への応答性や切除後予後を規定する新規バイオマーカーの探索を目的とした網羅的遺伝子解析より、非古典的MHCクラスI分子であるMICA遺伝子の多型を候補として同定した。MICAタンパクの膜貫通領域をコードする遺伝子型は、腫瘍組織、正常肝組織間で96.4%の一致率を示し、腫瘍の抗原性が宿主の遺伝子型に左右される可能性を明らかにした。さらに、MICA遺伝子型が大腸癌肝転移の化学療法に対する病理学的、形態学的奏効と強い相関を示し、さらに切除後の予後と有意な相関を示すことから、MICA遺伝子型が大腸癌の新規バイオマーカーとなりうる可能性を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Genome-wide analysis for pilot samples from 10 patients with colorectal liver metastases (CLM) revealed that polymorphism in transmembrane region of MICA gene could be a new biomarker for response to chemotherapy and postoperative prognosis. Validation analysis using samples from 58 patients confirmed very high concordance rate in MICA genotype between tumor tissue and normal liver parenchyma (96.4%) and that MICA A5.1 is associated with pathologic response to chemotherapy and better survival outcomes. These results suggest that MICA genotype can be a potential biomarker for patients undergoing chemotherapy and surgery for CLM.

研究分野：消化器外科学

キーワード：大腸癌 肝転移 化学療法 遺伝子変異

## 1. 研究開始当初の背景

肝臓は大腸癌の遠隔転移として最も多い部位であり、大腸癌の発見時に同時性肝転移を有する症例は 20-25%、経過中に肝転移を認める症例は 35-55%と報告されている。同時性肝転移を有する症例の 85%は初診時に切除不能と判断されているのが実情ではあるが、化学療法によって腫瘍の縮小が得られ、切除可能となる症例が少なからず認められる。そのような症例に根治的切除が行えた場合、化学療法単独での治療と比較して大きな予後改善があることが知られており、積極的な外科的介入の意義がある。過去のランダム化比較試験のメタアナリシスでは、切除不能な大腸癌肝転移が化学療法により切除に conversion できる割合は化学療法の奏効率と強く相関することが報告されている。切除不能大腸癌肝転移の患者で化学療法の奏効率が予測できるのならば、特に奏効が期待できる患者グループを将来的な肝切除の可能性を見据え、過剰な治療による肝障害のリスクを回避しつつ、適切なレジメンで管理することが可能となる。

近年、がんの遺伝子変異が腫瘍の生物学的悪性度や治療経過に影響を与えることが多数報告されるようになり、大腸癌分野では RAS 遺伝子変異が抗 EGFR 抗体薬の奏効予測因子として実臨床で使用されるようになった。しかし、大腸癌の生物学的悪性度や化学療法への応答性を規定する genetic background の全体像は未だ不明である。

進行大腸癌における genetic profile に基づいた治療選択は今後重要な位置を占めると考えられ、Precision medicine の時代に突入しつつある現代において、癌種毎の腫瘍遺伝学的背景の解明は急務である。

## 2. 研究の目的

以上の背景を鑑み本研究では、大腸癌肝転移の生物学的悪性度や化学療法への応答性を規定している遺伝学的背景の解析を通じて、大腸癌の新規バイオマーカーを検索し、その臨床上的意義について検討することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 遺伝子変異の解析

当初 50 例の後ろ向き症例を用いて、既知の 50 種前後の遺伝子変異に関する検討を予定していたが、新規バイオマーカーの検索という目的を達成するためにより広範囲の遺伝学的背景の検索が望ましいと判断し、まず化学療法に対するレスポンスが極めて良好かつ切除後予後の良好であった症例、ならびに化学療法に反応がなく、予後が不良であっ

た症例をそれぞれ 5 例前後ずつ選択し、網羅的な遺伝子解析を行った。

### (2) 新規バイオマーカーの臨床上的意義に関する検討

網羅的遺伝子解析にて同定された遺伝子に関して、追加 50 症例で遺伝子多型を解析し、化学療法への応答性、ならびに切除後予後との相関に関して検討を行った。

化学療法の効果判定は CT 画像に基づく放射線学的効果判定、病理組織像に基づく効果判定の双方を採用した。放射線学的効果判定は従来のサイズベースの判定法である RECIST ver 1.1 に加え、腫瘍の造影状態の変化で判断する形態学的変化 morphologic response criteria を用いたノンサイズベースの判定法(Chun YS, JAMA 2009)にて評価を行った。病理組織像における効果判定は残存腫瘍の viability 並びに、Blazer らの報告(J Clin Oncol 2008)に基づき complete response, major response, minor response の 3 つのカテゴリーで評価した。

## 4. 研究成果

### (1) 網羅的遺伝子解析

東京大学肝胆膵外科および虎の門病院消化器外科にて 2008 年から 2014 年に化学療法後に根治的肝切除を行った大腸癌肝転移症例 86 例のうち、予後良好症例 6 例、予後不良症例 4 例を選択し、網羅的遺伝子解析を行った。結果正常コントロールと比較し、全体で 2110 SNPs の多型が同定された。予後良好群の遺伝子変異数は中央値 358 SNPs、予後不良群では 438 SNPs と予後不良群で変異遺伝子数が多い傾向が認められた。

このうち 2 群の変異の差が  $P < 0.20$  (Fisher exact test) となる 75 遺伝子を実験バイオマーカーの一次候補としてリストアップし、それぞれの機能のレビューから MICA, ARID2, ZFX3 の 3 遺伝子を二次候補として絞り込んだ。さらにこれら遺伝子の変異の位置やパターンを各症例にて検討し、変異の位置が常に一定 (rs147667828) であった MICA 遺伝子を最終候補として選び出した。

### (2) 大腸癌肝転移に治療経過における MICA 遺伝子多型の意義の検討

上記 86 症例中、正常肝組織、腫瘍組織が保存されている 58 症例(網羅的解析の 10 例を含む)について MICA 多型の解析並びに臨床経過との相関の検討を行った。

58 症例の MICA 多型の内訳は A4 6.9%、A5 39.7%、A5.1 27.6%、A6 20.7%、A9 5.2%であり、正常肝組織と腫瘍組織の MICA 多型の一致率は 96.4%と極めて高いことが確認された。また同領域に既知の遺伝子多型は確認されるが、それ以外の遺伝子変異は同定されなかった。以上より、大腸癌が宿主の MICA 遺伝

子多型を受けついでいることが確認された。

次に化学療法への応答性や予後との関係を見るために、抗 EGFR 抗体薬使用例 20 例を除いた 38 例に関してレスポンス、予後を調査した。結果 MICA A5.1 を有する症例において、CT で効果判定を行ったノンサイズベースの化学療法奏効度が有意に高く、病理学的にも腫瘍の viability が他の MICA 多型と比較して有意に低いことが確認された。

さらに予後との相関の解析では MICA A5.1 を有する症例はその他の遺伝子型と比較して有意に再発率が低いことが示された (HR 0.20; 95% CI, 0.05-0.87; P=0.032)。これらの結果は bevacizumab 使用症例や RAS 遺伝子変異を有する population で特に顕著な傾向が認められた。

以上の結果より、大腸癌が宿主から受け継いだ MICA 遺伝子多型が化学療法への応答性や切除後の予後と強い相関を有し、進行大腸癌の新規バイオマーカーとなり得る可能性が示唆された。

#### 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3件)

1. Tani K, Shindoh J, Takamoto T, Nishioka Y, Hashimoto T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Makuuchi M, Kokudo N. Kinetic changes in liver parenchyma after preoperative chemotherapy for patients with colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2017, in press. (査読有)  
doi: 10.1007/s11605-017-3359-4.
2. Shindoh J, Nishioka Y, Yoshioka R, Sugawara T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Hashimoto M, Kokudo N. KRAS mutation status predicts site-specific recurrence and survival after resection of colorectal liver metastases irrespective of location of the primary lesion. *Ann Surg Oncol* 2016;23(6):1890-6. (査読有)  
doi: 10.1245/s10434-016-5087-5.
3. Nishioka Y, Shindoh J, Yoshioka R, Wataru G, Abe H, Okura N, Yoshida S, Oba M, Hashimoto M, Watanabe G, Hasegawa K, Kokudo N. Radiological morphology of colorectal liver metastases after preoperative chemotherapy predicts tumor viability and postoperative outcomes. *J Gastrointest Surg* 2015;19(9):1653-61. (査読有)  
doi: 10.1007/s11605-015-2836-x.

[学会発表](計9件)

1. Junichi Shindoh. Significance of multidisciplinary approach for advanced colorectal liver metastases. 2<sup>nd</sup> Eastern and Western Association Liver Tumor. 2017年1月27日-1月28日. 星陵会館(仙台)
2. 進藤潤一. Clinical impact and optimal used of perioperative chemotherapy for synchronous colorectal liver metastases. JDDW2016. 2016年11月3日-11月6日. 神戸国際会議場(神戸)
3. 進藤潤一. Response to chemotherapy and surgical outcomes of colorectal liver metastases based on KRAS mutation status. 第71回法消化器外科学会総会. 2016年7月14日-7月16日. あわぎんホール(徳島)
4. 進藤潤一. significance of multidisciplinary approach and actual conversion rate for advanced colorectal liver metastases. 第28回日本肝胆膵外科学会. 2016年6月2日-6月4日. 大阪国際会議場(大阪)
5. 進藤潤一. 術前化学療法へのレスポンスから見た Stage IV 大腸癌の切除効果予測. 第77回日本臨床外科学会総会. 2015年11月26日-11月28日. 福岡国際会議場(博多)
7. 進藤潤一. 化学療法に対する CT 画像上の形態学的変化. 第51回日本肝癌研究会. 2015年7月23日-7月24日. 神戸国際会議場(神戸)
8. 進藤潤一. サイズと形で切る!大腸癌多発肝転移. 第27回日本肝胆膵外科学会. 2015年6月11日-6月13日. ホテルグランパシフィック LE DAIBA (東京)
9. 進藤潤一. Stage IV でも諦めない大腸癌肝転移に対する集学的治療. 第27回日本肝胆膵外科学会. 2015年6月11日-6月13日. ホテルグランパシフィック LE DAIBA (東京)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

進藤 潤一 (Junichi Shindoh)  
(財)沖中記念成人病研究所・その他部局等・  
研究員

研究者番号：90701037

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

國土 典宏 (Norihiko Kokudo)  
東京大学医学部・肝胆膵外科・教授

研究者番号：00205361

##### (4) 研究協力者

西岡 裕次郎 (Yujiro Nishioka)  
東京大学医学部肝胆膵外科

吉岡 龍二 (Ryuji Yoshioka)  
東京大学医学部肝胆膵外科

五ノ井 渉 (Wataru Gono)  
東京大学医学部放射線科

阿部 浩幸 (Hiroyuki Abe)  
東京大学医学部病理部

大倉 直樹 (Naoki Okura)  
東京大学医学部放射線科

吉田 俊太郎 (Shuntaro Yoshida)  
東京大学医学部消化器内科

三井 純 (Jun Mitsui)  
東京大学医学部神経内科

長谷川 潔 (Kihoshi Hasegawa)  
東京大学医学部肝胆膵外科

深山 正久 (Masashi Fukayama)  
東京大学医学部病理部

辻 省次 (Shoji Tsuji)  
東京大学医学部神経内科

橋本 雅司 (Masaji Hashimoto)  
虎の門病院消化器外科

渡邊 五朗 (Goro Watanabe)  
虎の門病院消化器外科