

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：83802

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26870919

研究課題名(和文) 膵癌個別化補助化学療法実現を目指した臨床試験の検証と全ゲノム解析の実施

研究課題名(英文) The validation of JASPAC 01 clinical trial and the analyses of the multi-omics data to promote individualized adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer patients

研究代表者

岡村 行泰 (Okamura, Yukiyasu)

静岡県立静岡がんセンター(研究所)・その他部局等・医長

研究者番号：10704489

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：膵癌に対し外科切除を行った22例の検体を用いて、全エクソン、全遺伝子解析を施行した。膵癌主要4遺伝子のうち、KRASでは15例、TP53では12例、p16では4例に発現異常を認めた。腫瘍組織では、受容体型チロシンキナーゼの発現が亢進している症例が多く、6例でFGFR3、ERBB3の発現亢進を認めた。そのほかの遺伝子ではJAK3、CSF1Rで2例、MET、PDGFRAでは、複数症例において発現亢進しているものは認めなかった。FGFR3発現亢進例では、非亢進例と比較し、無再発生存率が有意に不良( $P=0.047$ )であり、全生存率も有意に不良( $P=0.048$ )であった。

研究成果の概要(英文)：Whole exon sequencing (WES, Life Technologies) and gene expression profiling (GEP, Agilent Technologies) were performed for 22 patients who underwent pancreatectomy for pancreatic cancer. The impaired expression of KRAS, TP53 and p16 genes of 4 major genes which were frequently mutated in pancreatic cancer was detected in fifteen, twelve and four cases, respectively. In the tumor tissue, many cases increased expression of tyrosine kinase receptors. The hyper-expression of FGFR3 and ERBB3 was identified in six cases each. Moreover, JAK3 and CSF1R were identified in two cases each. The recurrence-free and overall survival rate among the patients with the increased expression of FGFR3 were significantly poorer than those without the increased expression of FGFR3 ( $P=0.047$  and  $P=0.048$ , respectively).

研究分野：消化器外科学

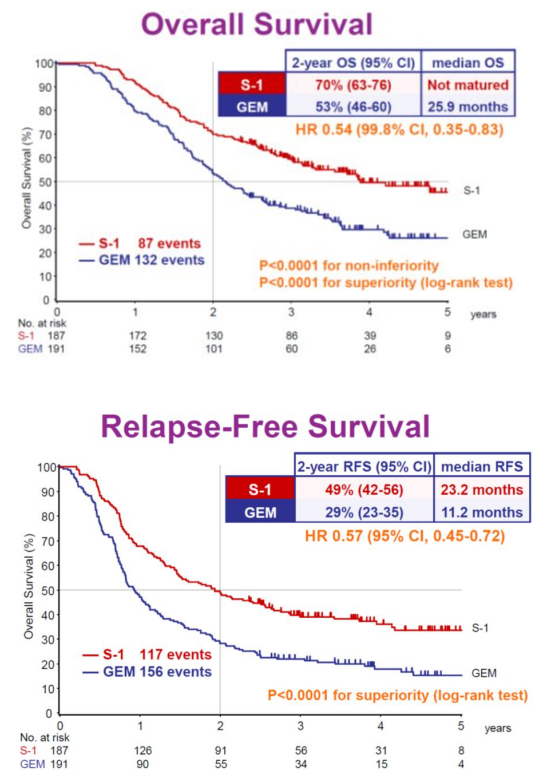
キーワード：膵癌 膵臓外科学 ゲノム医学 個別化治療

1. 研究開始当初の背景

(1) 研究対象についてのこれまでの研究経過

膵癌は、適切なスクリーニング法がないこと、解剖学的特徴から診断時には進行していることが多く切除対象患者も少ない。また、たとえ切除できても、再発率は高く予後の厳しい癌である。

膵癌の術後補助化学療法はヨーロッパで行われた無作為化第 Ⅲ 相試験 (CONKO-001) のエビデンスに基づき (Oettle et al. JAMA 2007)、これまでは国内外において GEM 投与が標準治療であった。この CONKO-001 試験における GEM 群の 3 年無再発生存率 (DFS) は 23.5% であり、JASPAC 01 の GEM 群もほぼ同様の成績を示しているが、S-1 群は、そこからのハザード比が、0.57 と著明に改善しており、本邦膵癌治療ガイドラインを変更するような結果であった。(Uesaka et al. J Clin Oncol (suppl) 2013)。



(2) どういったことが現在わかっていて、そのうえで、何が未解決なのか

膵癌における GEM, S-1 の薬剤感受性予測については免疫染色が有用との報告がある。GEM においては、hENT1 低発現が独立した予後不良因子、S-1 においては、DPD 高発現が予後不良因子であると報告されており、hENT1 は GEM, DPD は S-1 の薬剤感受性予測に有用な因子と考えられる。これらの報告は、retrospective な研究であり、無作為化比較試験 (RCT) を用いた臨床データ、摘出組織による検証はされていない。

近年、全ゲノム解析により膵癌の発癌仮定において 4 つの遺伝子にドライバー変異が

高頻度に見られ、これらの発現異常は再発形式・予後に関連するとの報告があるが、抗癌剤感受性との関係は不明である。

切除不能進行再発膵癌に対する GEM と S-1 の治療効果は、JASPAC 01 の試験結果ほど治療成績に差を認めず (GEST 試験)、癌細胞量によって GEM, S-1 の効果が異なる可能性が示唆されるが、基礎的検証は行われておらず、GEM と S-1 の薬物代謝関連遺伝子に関しても未解決な点が多い。

がんの heterogeneity は、抗癌剤耐性となる主要因であるが、GEM と S-1 治療による遺伝子発現変化、転移、再発病巣における遺伝子発現変化は未解決点が多い。

(3) 研究期間内に、何をどこまで明らかにするのか

JASPAC 01 の試験結果からは、S-1 群が GEM 群と比較し有意に良好な結果であったが、hENT1, TS, DPD 発現に関しては検索されておらず、これらバイオマーカー発現の違いによって治療成績が異なれば、個別化した補助化学療法が可能と考えられる。

さらには主要 4 遺伝子発現と抗癌剤感受性に関する研究、膵癌切除例、転移、再発例の組織検体を対象に prospective に次世代シーケンサーを用いた全エクソン解析、及びマイクロアレイによる全遺伝子発現解析を行うことで、膵癌の進化モデル、遺伝子発現異常と抗癌剤感受性との関係、抗癌剤による heterogeneity の獲得の有無に関する研究は非常に有用と考える。

2. 研究の目的

JASPAC 01 の中間解析結果の報告から、S-1 が、過去に標準治療として用いられていた GEM より生存期間延長に寄与することを報告した。本研究では、上記研究に参加した症例、今後、治療を受けられる症例の臨床データ、摘出組織を用いて、今後の膵癌治療において個別化した抗癌剤治療を可能とすることを主目的とする。

3. 研究の方法

(1) 当院で JASPAC 01 に参加した 43 名の臨床データを補助化学療法有効例、無効例に選別し、病理学的、生化学的因子を中心に詳細な検討、再検証を行い、薬物感受性に関連しうる因子を抽出する。

(2) 主要 4 遺伝子、hENT1, TS, DPD の免疫染色を行い、これら遺伝子のタンパク発現レベルの違いによって予後が異なるか、異なっている場合、個別化した補助化学療法が可能かを検討する。

(3) 臨床検体を用いた全エクソン解析、全遺伝子発現解析を行うにあたり、はじめに膵癌細胞株を用いてデータを収集し、その可能性を検討する。

(4) 上記 3. で検証できた場合、本人あるいは代諾者から研究参加に関する文書での同意

が得られた患者において、血液細胞(白血球)、腫瘍組織、分析が可能な場合は非腫瘍部の全エクソン解析、後2者においては全遺伝子発現解析を行う。

#### 4. 研究成果

(1) 当院で JASPAC 01 に参加登録した 43 例の全生存期間中央値 (MST) は 42.8 か月であった。GEM 群の MST が 30.1 か月だったのに対し、S-1 群では、登録した半数以上が生存しているため、MST の算出ができなかった。JASPAC 01 全体と比較し、症例数が少ないため、全生存率、無再発生存率ともに S-1 群の方が GEM 群より良好な成績であったが、有意差を認めるまでは至らなかった (P=0.194, P=0.924)。

早期再発を術後 1 年以内と定義すると、早期再発を認めた症例は 43 例中 17 例であり、GEM 群 7 例、S-1 群 10 例であったが、2 群において有意差を認める項目はなかった。

(2) 免疫染色による発現解析については、免疫染色の条件変更が必要となったことから、報告書作成時には、結果が得られていない。予定より遅れているが、今後も研究を続けることで、学会発表、論文発表、そして膵癌切除後の個別化補助化学療法につながる結果を得ていきたいと考える。

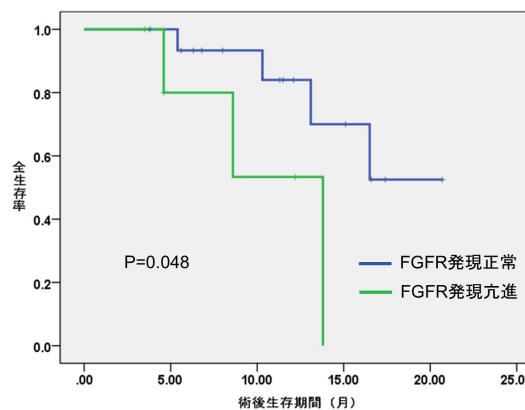
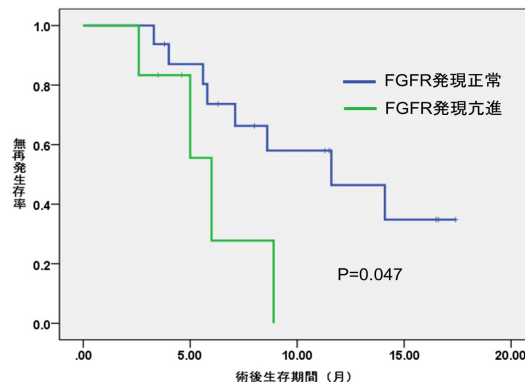
また、当院で JASPAC 01 に登録参加した症例のみでは、全生存率、無再発生存率において 2 群間で有意差を認めなかったことから、免疫染色の対象を JASPAC 01 登録症例すべてを対象に研究を行う計画が進んでいる。こちらは、静岡がんセンター倫理委員会の審査・承認が終了し、検体集積を開始したところである。

(3) 膵癌細胞株において次世代シーケンサーによる全エクソン、全遺伝子解析が可能であることを確認した。

(4) (3)の結果より膵癌に対し外科切除を行った症例において解析を開始した。研究報告書作成時点では、膵癌に対し外科切除を行った 22 例の検体を用いて、全エクソン、全遺伝子解析を終了した。

膵癌主要 4 遺伝子のうち、KRAS では 15 例、TP53 では 12 例、p16 では 4 例に発現異常を認めた。腫瘍組織では、受容体型チロシンキナーゼの発現が亢進している症例が多く、6 例で FGFR3、ERBB3 の発現亢進を認めた。そのほかの遺伝子では JAK3、CSF1R で 2 例、MET、PDGFRA では複数症例において発現亢進しているものは認めなかった。

FGFR3 発現亢進例では、非亢進例と比較し、無再発生存率が有意に不良 (P=0.047) であり、全生存率も有意に不良であった (P=0.048)。



また、6 例で、十二指腸乳頭部癌の driver 遺伝子と最近報告のある ELF3 に発現亢進を認めた。

#### 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)

Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, Okamura Y, Konishi M, Matsumoto I, Kaneoka Y, Shimizu Y, Nakamori S, Sakamoto H, Morinaga S, Kainuma O, Imai K, Sata N, Hishinuma S, Ojima H, Yamaguchi R, Hirano S, Sudo T, Ohashi Y; JASPAC 01 Study Group. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). Lancet (査読有) pii: S0140-6736(16)30583-9. doi:10.1016/S0140-6736(16)30583-9 2016

岡村行泰、杉浦禎一、伊藤貴明、山本有祐、上坂克彦. 肝胆膵・術後病態を学ぶ 胆道癌・膵癌・膵嚢胞性主要の術後化学療法・経過観察 膵癌術後補助化学療法. 肝・胆・膵 69 巻 1 号 57-61. 2014

伊藤貴明、上坂克彦、杉浦禎一、岡村行泰、坂東悦郎、絹笠祐介、寺島雅典、福富 晃、戸高明子、安井博史. 膵がん退治の始まり 術後補助化学療法の新展開. 肝・胆・膵 68 巻 6 号 895-900. 2014

〔学会発表〕(計 1 件)

杉浦禎一、上坂克彦、金本秀行、岡村行泰、伊藤貴明. 静岡がんセンターでの JASPAC 01 試験参加患者の成績の検討. 肝胆膵治療研究会. 2014.12, 名古屋

〔図書〕(計1件)

岡村行泰、杉浦禎一、伊藤貴明、山本有祐、上坂克彦. 医学図書出版. 膵癌治療 up-to-date 2015 膵癌補助療法の新時代 2014, 16-24

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

岡村 行泰 (Yukiyasu Okamura)  
静岡県立静岡がんセンター・その他部局・  
研究員  
研究者番号：10704489