

大腸がんにおけるがん関連遺伝子異常プロファイルと臨床病理学的因子との相関に関する多施設共同研究

【申請者】

愛知県がんセンター中央病院
薬物療法部 医長 谷口 浩也

【共同研究者】

薬物療法部 部長 室 圭
医長 安藤 正志
医長 宇良 敬
医長 高張 大亮
医長 門脇 重憲

【研究目的】

本研究は、日本人での大腸がんにおける KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA などのがん関連遺伝子(発現)異常のプロファイルを明らかにし、副次的に遺伝子(発現)異常と臨床病理学的因子や予後との関連について検討することを主目的とした多施設共同前向き観察研究である。愛知県内の多くのがん拠点病院が参加する多施設共同研究として行うことで、希少フラクションを対象とした治験の情報提供、ネットワーク作りを行うことも本研究の目的とした。

【研究方法】

対象は、臨床的に大腸がんが強く疑われる、または組織学的に大腸がんと診断され、遺伝子解析が可能な検体が採取されている、または採取予定である患者を対象とした。課題名「大腸がんにおけるがん関連遺伝子異常プロファイルと臨床病理学的因子との相関に関する多施設共同研究」とした多施設共同の臨床試験として実施(愛知がんセンター中央病院研究許可 受付番号 3-194)、患者本人から文書で同意を得た。遺伝子変異の測定方法は、PCR-rSSO 法(Luminex 法)を採用し、測定遺伝子変異として KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA 遺伝子変異とした。測定は愛知県がんセンター中央病院遺伝子病理診断部で行うこととした。

【結果】

2015 年 3 月末現在 14 施設 202 検体の遺伝子変異解析を実施した。患者背景は

年齢中央値(範囲)66(24-88)歳, 男/女 57%/43%, 病期 I-III/IV 21%/79%, 原発部位 右側結腸/左側結腸/直腸 23%/28%/49%, 当院/他院 29%/71%. 全症例での遺伝子変異割合は KRAS exon2 変異 35.3%, exon2 以外の KRAS 変異 5.6%, NRAS 変異 4.6%, BRAF 変異 5.1%, PIK3CA 変異 8.2%であった¹. 遺伝子変異割合は, 原発巣/転移巣, 手術検体/生検検体, 腫瘍細胞割合で明らかな違いを認めなかった. 測定実施施設外から検体を受け取り結果報告するまでの期間は平均 4 日(中央値 3 日, 範囲 1-13 日)であった².

【考察】

本研究は東海地区での大腸がんにおけるゲノムスクリーニングの実施可能性を見極めるための重要な研究として位置付けられる. 本試験は現在も進行中であるが, 中間解析を行ったところ, 遺伝子変異プロファイルは海外における既報と同様であった. 右側結腸原発の大腸がんは RAS 野生型であっても高率に BRAF または PIK3CA 変異を有していることから, 原発部位が治療選択に影響を与える可能性が示唆された. また, 適切な遺伝子変異測定と速やかな結果返却が可能であり, 実地臨床での治療選択に役立つ可能性があるだけでなく, 希少フラクションを対象とした治験の候補患者のスクリーニングにも役立つ可能性があることが示唆された.

今後の抗がん剤治療開発は, 各患者のがん遺伝子異常の情報を治療前に把握し, その結果に基づいて適切な分子標的薬を投与するという Precision Medicine(精密治療)の考え方へとシフトしていく. 本研究のようなゲノムスクリーニングネットワークシステムは, 各がん腫において少数例しか存在しない患者群に対し適切に治療開発を進めていくうえで基盤となるシステムである. 当院は都道府県がん診療拠点病院であり, 少なくとも愛知県内においてこのような希少な患者に対しても適切な治療薬を患者に届ける責務があると考え. 本システムをもとに継続的ながん遺伝子異常のスクリーニングシステムが必要であると考えられた.

【業績】

- 1 中山裕史, 上原圭介, 大河内治ら. 愛知大腸がん遺伝子プロファイル研究(1)原発部位と遺伝子変異の関連 2015 年 10 月 癌治療学会
- 2 谷口浩也, 中山裕史, 高野奈緒ら. ゲノムスクリーニングネットワークの将来像-愛知大腸がん遺伝子プロファイル研究(2) 2015 年 10 月 癌治療学会