

# 胃癌腹腔内補助化学療法の適応決定に有用な分子バイオマーカーの探索

愛知県がんセンター

手術部 部長 伊藤 誠二

愛知県がんセンター研究所

分子診断 TR 分野 分野長 田口 歩

愛知県がんセンター

消化器外科部 部長 清水 泰博

医長 三澤 一成

医長 伊藤 友一

## 1. 研究の背景・目的

最近の補助化学療法の進歩により、胃癌治癒切除症例に対する治療成績は向上しつつあるが、最新の補助化学療法が行われた症例においても、腹膜転移はなお、最も頻度の高い再発形式であり、その制御は胃癌の治療成績向上のために極めて重要である。漿膜浸潤陽性切除可能胃癌に対する補助化学療法としてのパクリタキセル全身・腹腔内併用療法の有用性を検証する大規模臨床試験が開始されたが、腹腔内化学療法は、高い腹腔内抗癌剤濃度により、腹腔内遊離癌細胞や腹膜微小転移に対しては優れた効果が期待される反面、全身化学療法としての効果は多剤併用の全身化学療法には及ばないことから、真に腹腔内化学療法の対象となり得る症例をどのように選択するかが課題となる。本研究では、腹腔洗浄液の ctDNA 解析と網羅的タンパク解析による、腹膜再発予測に有用なバイオマーカーの同定に加えて、末梢静脈血でも同様の分子解析を行い、腹腔内化学療法の除外基準となりうる血行性転移予測に有用なバイオマーカーの同定を行う。これらを統合的に解析することで、高感度で特異性の高い、腹腔内化学療法のコンパニオン診断法の開発を目指す。

## 2. 研究の対象ならびに方法

### (1) 臨床検体収集

本研究は倫理委員会の承認を得て臨床検体の収集を開始しており、すでに 30 例を超える胃癌手術症例より、手術前に末梢静脈血採血の採取を、手術中に腹腔洗浄液の採取を行っている。2022 年 4 月までに 200 例の胃癌手術症例からの検体収集を目標とする。

(2) ctDNA 解析

腹腔洗浄液と末梢静脈血から DNA を抽出し、デジタル PCR を用いて、EBV 感染の有無に加えてマイクロサテライト不安定性 (MSI)、HER2 遺伝子増幅、PIK3CA や RHOA の突然変異など、高頻度でかつ胃癌の分子生物学的なサブタイプに関連するような遺伝子異常について解析する (Cancer Genome Atlas Research Network, Nature 2014)。

(3) プロテオーム解析

研究分担者である愛知県がんセンター分子診断 TR 分野田口歩分野長が、①非癌症例、②早期胃癌症例、③腹腔細胞診陽性例、腹腔細胞診陰性で、④腹膜再発症例、⑤血行性再発症例、⑥2 年間の観察期間中に再発の無かった症例の、各群 5 例ずつから採取された、腹腔洗浄液と末梢静脈血を用いて、定量的プロテオーム解析を行う。バイオマーカー候補となりうる低濃度血中タンパクの濃度は高含量タンパクの 1/107~1/108 と極めて低い。本研究ではこの問題点を克服するため、3 次元ペプチド分画システムによる大規模分画 (~100) を行い、超高感度な定量的質量分析を実現する (Taguchi et al. Cancer Cell 2011)。

3. 研究結果

2021 年 3 月までに 69 例の検体を収集した。

4. 考察

検体収集の手順については確立されており、問題なく収集が行われているが、検体収集は予定よりかなり遅れている。今後、引き続き検体収集、解析を進めていきたい。

5. 学会発表

伊藤誠二、石神浩徳、山下裕玄、小寺泰弘、今野元博、福島亮治、深川剛生、藪崎裕、北山丈二、山口博紀、辻靖、秀村晃生、島田英昭、太田光彦、廣野靖夫、大庭幸治、瀬戸泰之 4 型胃癌に対する補助化学療法としての腹腔内・全身併用化学療法の意義を検証する無作為化第Ⅲ相試験-PHOENIX-GC2 trial 第 121 日本外科学会定期学術集会 サージカルフォーラム