

大腸癌に関する研究のお知らせ

帝京大学医学部附属病院では以下の研究を行います。

本研究は、倫理委員会の審査を受け承認された後に、関連の研究倫理指針に従って実施されるものです。

研究期間：平成 27 年 10 月 27 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

〔研究課題〕

抗-EGFR 療法に抵抗性を示す大腸癌症例の原因遺伝子検索

〔研究目的〕

本邦では大腸癌罹患率が年々漸増しており、2020年には大腸癌罹患数は約15万人に達し、胃癌、肺癌を抜いてがん死因の第1位になると推測されている。進行再発大腸癌に対しては可能であれば外科的切除が第一選択肢と考えられており、その治療成績の向上を図る目的で種々の全身抗癌剤治療が検討されています。

上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) は、細胞増殖、浸潤、血管新生、転移、アポトーシス抑制などにより癌細胞の成長を促進させることにより、モノクローナル抗体薬による治療標的となっている。転移・再発大腸癌において、EGFR (上皮成長因子受容体) は80%程度に発現しており、セツキシマブをはじめとする抗 EGFR 抗体の治療標的となっている。また、大腸癌では EGFR の増殖シグナル伝達経路の下流にある KRAS に変異がある場合には、抗 EGFR 抗体でシグナル伝達の最上流に位置する EGFR 自体を阻害しても増殖シグナルが伝えられてしまうことがわかっています。

しかし、抗 EGFR 抗体薬による治療を受けた切除不能進行・再発大腸癌患者の多くは治療抵抗性を示すようになる。このうち約60%はEGFRシグナル伝達に関連するKRASやBRAF、NRASなどの遺伝子変異が原因である²⁾。これらの遺伝子変異が認められない腫瘍で抵抗性が生じる原因は解明されていません。

特に BRAF 遺伝子については KRAS の下流に位置してシグナル伝達に関するセリンスレオニンキナーゼ (RAF ファミリーの1つ) で、大腸癌の約5%に活性化変異 V600E が見出されております。この変異も KRAS 変異と同様、恒常的に下流へシグナルを送り続けるために、抗 EGFR 抗体 (セツキシマブ、パニツムマブ) に対する抵抗性を付与する可能性が高くなります。大腸癌において BRAF 変異は KRAS、NRAS 変異と共存しないため、KRAS、NRAS 野生型の抗 EGFR 抗体無効例の一部に存在すると考えられております。さらに、最近では BRAF 変異が大腸癌の予後不良因子であることも報告されています。

2014年6月に米国癌学会 (AACR) は、抗上皮細胞成長因子受容体 (抗 EGFR) 治療に抵抗性を生じた大腸癌の一部に MET 遺伝子の過剰発現を認めることを示した研究を紹介しました。MET 遺伝子の増幅は大腸癌の約10%で認められ、予後の悪化に関係していることが知られており抗 EGFR 療法に抵抗性を示す大腸癌は MET 遺伝子の増幅が原因である可能性が有ります。

今回の臨床自主研究にて、シグナル伝達系遺伝子である RAS 遺伝子の変異が認められない且つ強力な予後不良因子である BRAF 遺伝子 V600 を含む minorBRAF 遺伝子の34種類の変異をマルチ解析し変異が認められない腫瘍で抵抗性を示す大腸癌症例に対し、MET 遺伝子増幅を測定し、治療抵抗性に対するバイオマーカー探索、MET 阻害薬での治療検討材料とします。

〔研究意義〕

RAS 遺伝子変異を測定し、変異が無いにも関わらず、抗 EGFR 抗体による治療に抵抗性を示した大腸癌症例に対し、GENOSEARCH™ BRAF™検査による遺伝子変異の有無、種類、頻度の評価を行い、生命予後との関係を調べます。

〔対象・研究方法〕

本研究は後ろ向き研究であり、既存試料を用います。

組織学的に腺癌と確認された大腸癌患者の FFPE 組織を用いて実施された RAS 遺伝子変異解析検査において変異が認められないにも関わらず、抗 EGFR 療法に抵抗性を示す症例に対し、GENOSEARCH™ BRAF™を用いて、BRAF 遺伝子の 34 種類の遺伝子変異を測定します。さらに、GENOSEARCH™ BRAF™にも変異が認められない症例に対しては、MET 遺伝子増幅検査（FISH 法）を行います。

主要評価項目は、RAS 野生型における BRAF 遺伝子変異の出現率の測定。副次評価項目は、全生存期間（Overall survival : OS）、無病生存期間（Disease-free survival : DFS）による予後の検討です。

〔研究機関名〕

本共同自主研究は、帝京大学医学部付属病院下部消化管外科と（株）保健科学研究所との共同研究により実施します。

〔個人情報の取り扱い〕

本共同自主研究に関わる全ての関係者は、個人情報保護法に基づき、被験者の個人情報を厳格に保護します。

担当医師が症例報告書および有害事象やその他の関連データを当該医療機関以外に提供する場合対象被験者識別コードを付してそれを用いるなど第三者が個人を特定できないよう個人情報保護について十分配慮します。

本試験で対象となる大腸癌患者の FFPE 組織については別途割り当てられた番号を用い管理し、病院外に出して測定を行う場合、被験検体を特定出来ない様にします。

本共同自主研究の被験者となることを希望しない旨の申し出があった症例は除きます。

〔その他〕

既存試料を用いての、後ろ向き研究であり、被験者への謝礼、健康保険の使用は特にありません。

研究資金源は、（株）保健科学研究所との共同研究により実施します。

利益相反については、本研究は診療科の研究費で実施し、一部には株式会社保健科学研究所からの奨学寄付金も含まれますが、本研究の計画、実施、解析、結果の発表に関しては、帝京大学医学部付属病院下部消化管外科と実施責任者野澤慶次郎が責任を持ち、研究の結果が広く一般的な学術研究の振興のためでありますように、また公平性を保つように管理いたします。

対象となる患者様で、ご自身の検査結果などの研究への使用をご承諾いただけない場合や、研究についてより詳しい内容をお知りになりたい場合は、下記の問い合わせ先までご連絡下さい。

ご協力よろしくお願い申し上げます。

問 い 合 わ せ 先

研究責任者:野澤 慶次郎 帝京大学医学部外科

研究分担者:橋口 陽二郎 帝京大学医学部外科

住所: 東京都板橋区加賀2-11-1 TEL: 03-3964-1211 (代表) [内線 7140]