

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：「創薬コンセプトに基づく戦略的治療デザインの確立」（大腸がん治療反応性を予測するバイオマーカーの探索）
2. 研究開発代表者：石岡千加史（国立大学法人東北大学加齢医学研究所）
3. 研究開発の成果

【目的】大腸がん患者からがん組織検体及び臨床情報を収集し、ゲノム、エピゲノムおよびトランスクリプトームデータを統合的に解析し、抗がん薬感受性群患者を層別化するバイオマーカーを探索する。また層別化における分子基盤の特性を明らかにし、それをもとに標的薬剤に対する感受性予測の proof of concept の検証により、新たな臨床試験の立案や新規薬剤の開発に繋げる。

【方法】①東北臨床腫瘍研究会（T-CORE）の協力を得て、大腸がん治療反応性を予測するバイオマーカー探索のための付随研究を立案し、バイオマーカー探索を行う。②大腸がん原発巣切除標本のホルマリン固定パラフィン包埋組織（FFPE）を収集、核酸(DNA, RNA)を抽出する。③分子解析（EGFR 関連遺伝子、エキソーム、メチローム、トランスクリプトーム）を実施する。④乳がんの遺伝子修復機構やシグナル伝達系の異常を解析し、大腸がんと比較検討して新しい治療標的を探索する。⑤循環腫瘍細胞数のサロゲート指標を探索する。

【結果】①T-CORE（上記）臨床試験「KRAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する 2 次治療としての Cetuximab(q2w)+mFOLFOX6 または Cetuximab(q2w)+mFOLFIRI 療法の臨床第 II 相試験及び治療効果を予測するバイオマーカーの検討（T-CORE1201）」（現在、目標 100 例中 65 症例を登録）を立案し倫理委員会の承認後、②FFPE 検体を 36 検体収集した。また、T-CORE を含むインターグループ研究「切除不能大腸癌 1 次治療における TS-1, irinotecan, bevacizumab 併用療法の有用性を検証する臨床第 III 相試験（TRICOLORE）」（487 症例登録終了）の付随研究として、バイオマーカー探索のための測定研究を立案し倫理委員会の承認後、FFPE 検体を 337 検体収集した。この他に共同研究施設から FFPE 検体を 93 検体収集した。③EGFR 関連遺伝子の変異の種類と頻度について日本人と欧米人の大腸がんの類似性を明らかにした。網羅的 DNA メチル化解析により大腸がん 97 例は高メチル化群 34 例と低メチル化群 63 例に分類され、高メチル化群は RAS 変異群と同様に抗 EGFR 抗体薬の治療効果が不良であることを明らかにして特許出願した。また、これらの症例の全エクソン解析を終了した。網羅的遺伝子発現解析により、大腸がん 100 症例は全体で 4 つのクラスターに層別化できることを明らかにした。血液中フリー核酸によるバイオマーカー開発に向けて（再委託先:秋田大学）、抗がん薬投与中の患者 8 例の末梢循環 cRNA を抽出し β カテニン遺伝子の RT-PCR に成功、診断法開発への応用が期待された。④プロテオミクス解析により遺伝性乳がん遺伝子産物 BRCA1 の新規結合分子 OLA1 を同定し、OLA1 が細胞分裂を制御すること、OLA1 変異が細胞分裂異常によりがん化に働くこと、OLA1 は Aurora B（大腸がんを高発現）とともに細胞質分裂を制御すること、および大腸がんと乳がんで Aurora キナーゼ阻害剤の感受性に関与する可能性を明らかにした。⑤化学的により安定だと思われる循環型腫瘍細胞数のサロゲートとして、大腸がん過剰発現する miRNA をスクリーニングし、得られた 19 種類の miRNA の臨床的有用性を確認した。

【結語】臨床試験の主研究結果を待って付随研究による分子解析の統合解析により大腸がんの新規治療効果予測バイオマーカーを探索する予定である。なお、研究成果の一部は平成 28 年度次世代がん医療創生研究事業に課題「大腸がんに対する抗 EGFR 抗体薬の効果を予測する新規バイオマーカー・DNA メチル化状態診断キットの開発」として採択され、保険承認を目指した体外診断薬開発に展開する予定である。