

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療と最適化標準治療に関する研究
2. 研究開発代表者： 岩佐 悟 国立がん研究センター中央病院 消化管内科
3. 研究開発の成果

2014年に改訂された胃癌治療ガイドライン（医師用第4版）では、切除不能進行・再発胃癌に対しては化学療法、放射線療法、緩和治療、対症療法などが日常診療における推奨治療とされている。切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法は最近の進歩により高い腫瘍縮小効果（奏効割合）が得られるようになったが、化学療法による完全治癒は現時点では困難であると考えられている。国内外の臨床試験の結果から切除不能進行・再発胃癌における生存期間中央値（MST）は、7～13か月である。このため、癌の進行に伴う臨床症状の発現時期を遅らせることと生存期間の延長が当面の治療目標である。

本研究は、HER2陰性の切除不能進行・再発胃癌患者を対象に、3剤併用のドセタキセル＋シスプラチン＋S-1療法（DCS療法）の標準治療であるCS療法に対する生存期間における優越性を検証することを主たる目的とする。副次的目的として①臨床病理的因子による個別化、②クレアチニンクリアランスによる個別化、③分子マーカーによる個別化の3種類の因子による治療法の個別化の検討を行う。効果予測因子候補である分子マーカー（ERCC1など）や組織型（未分化型/分化型）等により、事前に予め判断規準を決めた上で、その有用性および妥当性を検証する。

2012年4月から患者登録を開始し、予定を上回るペースで2016年3月、741名の患者登録をもって、登録終了となった。本試験中は、患者が安全に治療を受けられるよう、また試験参加により不利益を被ることがないように十分に配慮しており、年2回の定期モニタリングにて試験実施における問題点がないかを検討し、有害事象発生割合、特に重篤な有害事象発生割合は想定範囲内であることを確認した。また、年3回の本試験の参加施設の合同班会議にて試験の進捗、重篤な有害事象報告（内容、回避可能性の検討）、注意事項、検討項目等をディスカッションした。

本試験では、附随研究としてトランスレーショナルリサーチを行い、治療効果予測に有用なバイオマーカーの探索も併せて行う。ホルマリン固定パラフィン包埋標本からのプレパラートを、切除検体では10枚、生検検体では15枚、H-E染色用1枚を収集する。レーザー捕獲顕微鏡を用いてH-E染色像を参照しながら腫瘍部分のみを切り出してRNAを抽出し、real time RT-PCR法を用いてmRNA発現量の解析を行うためのプロトコルの作成を開始した。

効果予測因子候補である分子マーカーとしてERCC1の発現レベルが高い胃癌患者は、シスプラチン耐性度が高いことが報告されているが、シスプラチンへの耐性度を予測できる実質的に有効な抗ERCC1抗体はない。そこで高親和性モノクローナル抗体の作成法を利用して、ヒトERCC1タンパク質及びペプチドフラグメントを用いて、ERCC1に対するモノクローナル抗体の作成を行い、ウエスタンブロット法でERCC1を特異的に認識する複数のモノクローナル抗体を得た。これらの候補抗体から、免疫染色に有効でシスプラチン耐性度の評価に有効な抗ERCC1抗体の選別を行っており、DCS療法とCS療法に対する効果予測因子としてのERCC1などの有用性の評価を進めている。