



進行直腸がんにおける術前治療の効果を血液マーカーで予測する可能性を発見 — 進行直腸がんでも“切らずに治す”道への期待 —

- 進行直腸がんに対して Total Neoadjuvant Therapy (TNT) および非手術治療 (Non-operative Management: NOM) を行った患者を対象に、血中循環腫瘍 DNA (ctDNA) を経時的に解析しました。
- ctDNA 陽性は、再発リスクや治療抵抗性の指標として有用であることを確認しました。特に最終治療時点 (T3) での ctDNA 陽性は残存腫瘍や予後不良と強く関連しており、術前治療 (TNT) の効果を予測する有望な血液マーカーである可能性が示唆されました。
- 一方で、局所再増大などの検出感度には限界があり、ctDNA 単独ではなく画像診断等との併用が重要であることが示されました。
- 本研究成果は、“切らずに治す”非手術治療戦略 (NOM) をより安全かつ効果的に適用するための新たな手がかりとなるものであり、ctDNA を用いた治療強度の最適化や NOM 中のモニタリングへの応用が期待されます。

【概要】

公益財団法人がん研究会有明病院 (病院長: 佐野武) の大腸外科・直腸がん集学的治療センターの秋吉高志センター長、消化器化学療法科の篠崎英司副部長、放射線治療部の田口千蔵副医長を中心に、虎の門病院消化器外科、虎の門病院分院消化器外科、慶應義塾大学病院一般・消化器外科、長崎大学病院腫瘍外科が参加する多施設共同研究グループは、進行直腸がん患者に対する total neoadjuvant therapy (TNT) および非手術治療 (NOM) 中に採取した血液中の循環腫瘍 DNA (ctDNA) を用いて、病勢や治療効果を予測するバイオマーカーとしての有用性を前向きに検証しました。

本研究は、多施設共同ランダム化第 II 相試験「NOMINATE 試験」の一環として国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の支援を受けて実施され、その成果は米国がん学会 (AACR) 刊行の国際学術誌「*Clinical Cancer Research*」誌に掲載されました (日本時間 2025 年 8 月 8 日)。

【背景】

近年、進行直腸がんでは、術前化学療法と術前化学放射線療法 (CRT) を組み合わせた Total Neoadjuvant Therapy (TNT) という集学的治療戦略が普及しつつあり、治療効果が高い患者に対しては手術を回避する非手術治療 (NOM) も選択肢として注目されています (図 1)。直腸がん手術後には、排便障害や肛門機能の低下などによる生活の質 (QOL) の低下が高頻度に見られますが、NOM によって直腸切除を回避できれば、患者の QOL 向上につながることを期待されています。

しかし、NOM 選択後の経過観察において、局所再増大や遠隔再発のリスクを正確に予測するバイオマーカーは存在せず、早期の治療方針の決定には依然として課題が残されています。特に、現存する画像検査では、腫瘍が

完全に消失している(すなわち NOM が成功する)症例を正確に見極めることが難しく、がんの遺残を見逃すリスクがある点も大きな問題です。そこで本研究では、血液中の循環腫瘍 DNA(ctDNA)を解析することで、がんが体内に残っているかどうかや再発リスクとの関連を明らかにできるかを検討しました。

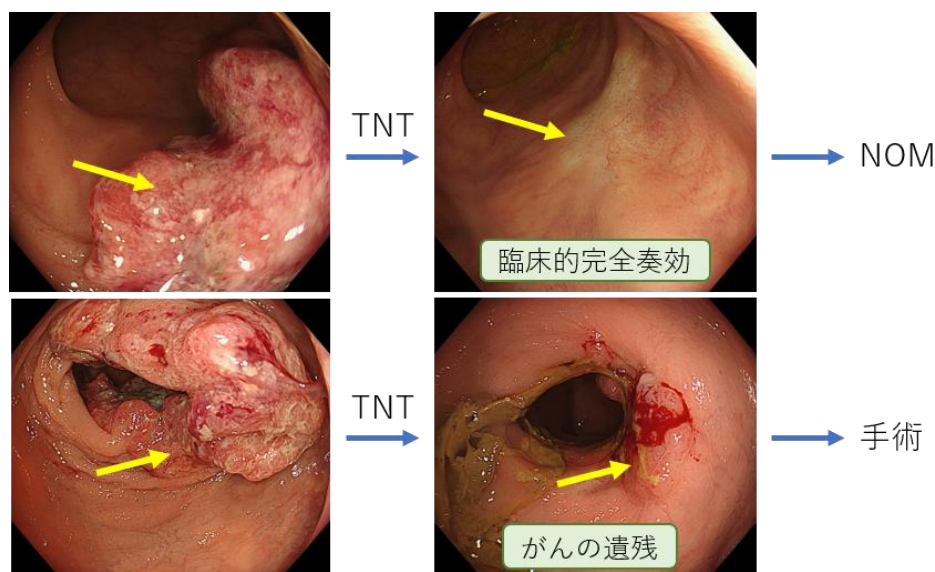


図 1. TNT 後の腫瘍反応評価と NOM という選択肢

【研究方法】

本研究は、前向きランダム化第 II 相試験「NOMINATE 試験」のバイオマーカー研究として実施されました。対象は、腫瘍下縁が肛門縁から 5cm 以内に位置する遠隔転移のない深達度 T3-T4 の(リンパ節転移の有無は問わない)直腸がん患者 64 名です。Total Neoadjuvant Therapy(TNT)の各段階(治療前[T0]、中間評価時[T1,T2]、TNT 全体の終了時[T3])および NOM または手術後経過観察中(T4~)に血液を採取しました(図 2)。ctDNA の測定には、個別化された高感度 mPCR-NGS 法である Signatera™(Natera 社)を用いました。Signatera™は、患者ごとの腫瘍の遺伝子変異情報に基づいて特異的なマーカーセットを設計し、微量な腫瘍由来 DNA を血中から高精度に検出できる技術です。

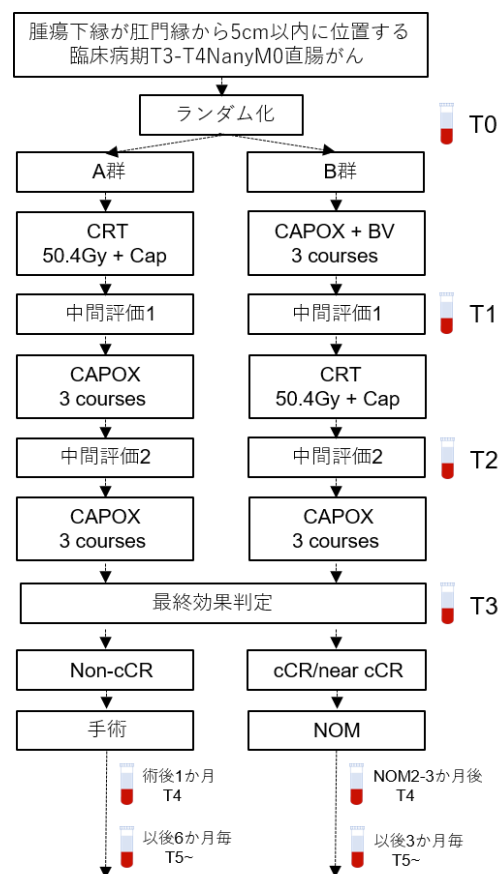


図 2 ctDNA 測定のタイミング

【研究結果】

- 研究同意を得て登録された 64 例中、25 例(39%)において NOM が実施されました。
- ベースラインでの ctDNA 検出率は 98.4%、TNT 終了後(T3)では 30%、手術 1 か月後または NOM 後初回(2-3 か月後、T4)では 5%に低下しました。
- 最終効果判定時に臨床的完全奏効(cCR)またはそれに近い状態(near cCR)を達成した NOM 群では、T2~T4 すべての時点で ctDNA は 100%消失しました。一方、非 cCR 群では ctDNA 消失率は T2(中間評価 2)、T3(最終効果判定時)、T4(手術後 1 か月)の時点でそれぞれ 75%、51%、92%に留まりました(図 3)。

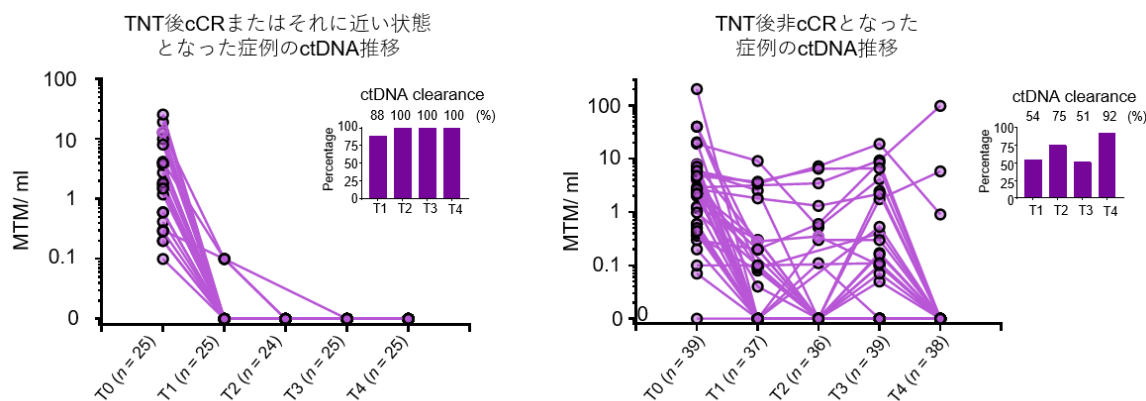


図 3 ctDNA 動態の時間的変化と cCR/非 cCR の関係

- T3 時点で ctDNA が陽性であった場合、残存腫瘍の存在を 100%の特異度で予測することができました。また、無再発生存率(DFS)は ctDNA 陽性の症例で有意に短く、予後不良と関連していました。
- 一方、NOM 中に局所再増大した 5 例中、ctDNA が陽性に転じた症例は 2 例のみであり、感度は 40%に留まりました。

【展望】

本研究では ctDNA が進行直腸がんにおける術前療法の治療反応予測および再発リスク評価に有用である可能性が示されました。特に ctDNA 陽性は、残存腫瘍や遠隔再発と強く関連し、治療方針の意思決定に貢献する可能性があります。

一方で、局所再増大の検出感度は十分とは言えず、MRI や内視鏡などの画像診断との併用が不可欠です。今後は、より高感度な測定技術の開発や他のバイオマーカーとの統合、そして長期予後を含めた大規模な前向き研究による検証が求められます。

現在、TNT および NOM の治療成績を前向きに検討する日本初の多施設共同ランダム化第 II 相試験である「NOMINATE 試験(JRCTs051200121)」は継続中であり、今後の成果が期待されます。

【用語解説】

- ctDNA (circulating tumor DNA)

がん細胞から血液中に放出される DNA 断片。再発リスクや残存腫瘍の評価に用いられる血液バイオマーカー。

- ・ TNT (Total Neoadjuvant Therapy)
補助化学療法と化学放射線療法を手術前に集中的に実施する集学的治療戦略。がんの縮小や再発予防を目的とする。
- ・ NOM (Non-operative Management)
臨床的完全奏効(cCR)を得た後、直腸切除を行わずに経過観察する非手術治療戦略。
- ・ MTM/mL (molecular tumor molecules per milliliter)
血液 1 ミリリットルあたりに含まれる腫瘍由来 DNA 断片数。ctDNA の濃度の指標として用いられ、がんの存在量や治療反応を定量的に評価できる。

【研究支援】

本研究成果は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的がん医療実用化研究事業、日本学術振興会 科学研究費補助金、日本外科学会臨床研究助成の支援を受けました。

【論文情報】

論文名: Circulating Tumor DNA Longitudinal Analysis During Total Neoadjuvant Therapy and Non-operative Management for Locally Advanced Rectal Cancer: A Biomarker Study from the NOMINATE Trial

著者: Takashi Akiyoshi*, Eiji Shinozaki, Yusuke Maeda, Senzo Taguchi, Akiko Chino, Yutaka Hanaoka, Shigeo Toda, Shuichiro Matoba, Antony Tin, Erik Spickard, Tetsuro Tominaga, Kohei Shigeta, Koji Okabayashi, Shimpei Matsui, Toshiki Mukai, Tomohiro Yamaguchi, Hiroki Osumi, Adham Jurdi, Minetta C. Liu, Naoki Miyazaki, Kensei Yamaguchi (*責任著者)

掲載誌: Clinical Cancer Research、doi:10.1158/1078-0432.CCR-25-1242

URL: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/doi/10.1158/1078-0432.CCR-25-1242/763930/Circulating-Tumor-DNA-Longitudinal-Analysis-During>

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

公益財団法人がん研究会 有明病院

担当: 秋吉孝志 (大腸外科 部長・直腸がん集学的治療センター センター長)

Tel: 03-3520-0111 e-mail: takashi.akiyoshi@jfcrr.or.jp

(報道に関すること)

公益財団法人がん研究会 広報課

Tel: 03-3570-0775 e-mail: ganken-pr@jfcrr.or.jp