

進行・再発大腸癌治療における癌関連遺伝子発現の関与

—KSCC0501 および 0502 登録症例における後ろ向き研究—

(2005 年から 2007 年までに KSCC0501 および KSCC0502 研究にご同意の上、登録させていただいた方の中で、登録前に当該癌組織が手術的に摘出・保存されている方を対象)

はじめに

抗 EGFR 抗体薬である cetuximab の効果には、KRAS 遺伝子の状態が関与し、新しいバイオマーカーとして、cetuximab の使用は、KRAS 遺伝子野生型の症例に限定すべきとされている。Cetuximab 以外にも、FOLFOX 治療の反応性に関しては、KRAS 遺伝子変異型の方が、KRAS 遺伝子野生型よりも奏功割合が高いことを示唆するデータが海外から示されている。本邦では、KRAS 遺伝子の検査が未だ保険償還されておらず、KRAS 遺伝子の status と化学療法への反応性に関する報告も少ない。また、新たなバイオマーカーとして BRAF、PI3K 遺伝子の状態に関する日本人のデータは極端に少ない。われわれは、2005 年から九州消化器癌化学療法研究会 (KSCC: Kyushu Study group of Clinical Cancer) として、多施設共同の臨床試験グループを運営してきた。KSCC は、その登録・データセンター機能として一般社団法人 CReS 九州の支援を受けており、臨床研究データも、生物統計専門家の指導の元、連結可能匿名化データとして、関連法規定等に従った形で、保管・管理している。その中で、C0501 および KSCC0502 研究は、進行再発大腸癌における FPLFOX4 療法の 1 次治療、2 次治療における初めての日本人における前向きな観察研究として報告してきた。KSCC0501 および KSCC0502 研究に登録参加いただいた症例の組織既存試料を収集させていただき、KRAS 遺伝子をはじめ、種々の遺伝子変異、がん関連蛋白質発現を検討することは、レトロスペクティブなデータではあるが、今後の大腸癌治療への貴重な示唆を与えることができる。

研究内容

KSCC0501 および KSCC0502 研究に登録・参加していただいた症例のうち、その診療経過中に手術等の治療その他の行為によって摘出された当該大腸癌組織が、検査会社 (SRL) に提出できるホルマリン固定パラフィン包埋ブロック (通常病理検査用) として、保存・保管されている症例 (生体から摘出された既存試料)。症例の同定は、データセンターに保管された研究データより可能である。

KRAS 遺伝子検査目的と病理染色用に組織ブロックは薄切され、所定方法で作成されたプレパラートが SRL および九州大学消化器・総合外科へ、所定の方法で送付される。KRAS 遺伝子検査用は研究専用の伝票を用いて SRL に提出され、検査される。病理染色用は、九州大学消化器・総合外科に保管される。KRAS 遺伝子検査結果は、施設および KSCC データセンターへ報告される。また、検査の後、遺残した DNA は、SRL から九州大学大学院がん分子病態学 (保管管理責任者: 北尾洋之准教授) に送付され、適切に保管・管理される。

対象とする遺伝子・蛋白は、KRAS、p53、ミスマッチ修復関連遺伝子、Wnt シグナル遺伝子、TGF-beta シグナル遺伝子、ファンconi 貧血関連遺伝子、DNA2 重鎖切断修復関連遺伝子である。遺伝子異常の解析は、九州大学大学院がん分子病態学講座でダイレクトシーケンス法、およびパイロシーケンサーを用いて行う。蛋白の解析は、九州大学大学院

消化器・総合外科で免疫組織化学染色を用いて行う。これらの遺伝子変異結果、免疫染色の結果は、各研究部門においてデータに集計され、KSCC データセンターに提出される。統計専門家(徳永、山下)の指導の元、提出されたデータは KSCC0501 および KSCC0502 のデータと(研究登録番号のみで管理)併合され、再固定される。その後、研究者間で討議した統計解析計画に沿って、統計専門家(徳永、山下)によって結果の解析が行われる。

患者さん個人情報の管理について

本研究の実施過程及びその結果の公表(学会や論文等)の際には、患者さんを特定できる情報は一切含まれません。もし対象者となることを希望されない方は、下記連絡先までご連絡下さい。

研究期間

承認日～2011 年 3 月 31 日

医学上の貢献

進行再発大腸癌において、日本人における KRAS を含む種々の遺伝子変異が、化学療法の効果、反応性、予後への影響が明らかにされる。このようなデータが新しい治療戦略を考慮し、新しい観点からの前向き臨床研究が構築でき、新しい標準治療の確立に貢献できる。

研究機関・組織

九州消化器癌化学療法研究会(KSCC)

連絡先:

〒810-0001 福岡市中央区天神 1-3-46

Tel092-771-8151

済生会福岡総合病院 外科 江見泰徳