

ゲノム解析を利用した膵癌予後予測

～膵癌治療戦略への貢献に期待～

ポイント

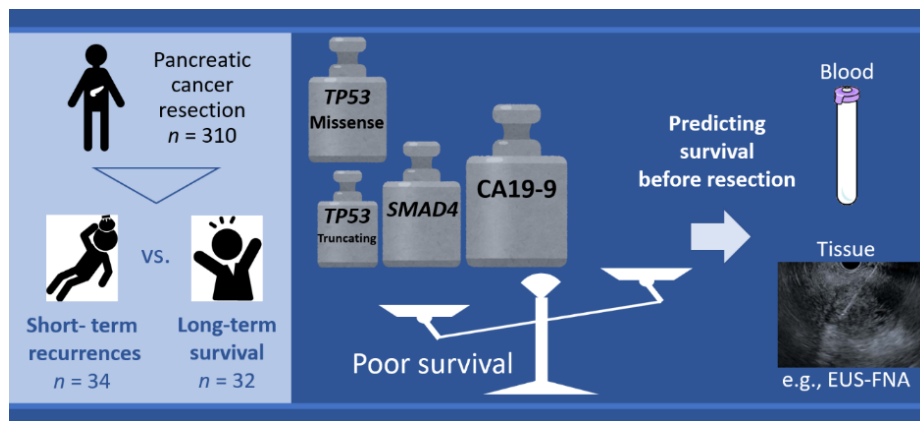
- ・ がん抑制遺伝子 *TP53* の変異形式と予後の関連に着目。
- ・ *TP53* と *SMAD4* の変異，腫瘍マーカーCA19-9 の値を用いた新規予後予測 score の作成。
- ・ 膵癌治療決定への新規ツールとして期待。

概要

北海道大学大学院医学院消化器外科学教室 II 博士課程の小野雅人氏，同大学大学院医学研究院の中村 透助教，平野 聡教授らの研究グループは，旭川医科大学内科学講座（病態代謝・消化器・血液腫瘍制御内科学分野（がんゲノム医学部門））の水上裕輔教授，札幌東徳洲会病院医学研究所の小野裕介部門長，東北大学大学院医学系研究科病態病理学分野の古川 徹教授らと共同研究を行い，膵癌のゲノムデータを解析し，臨床データと集約することで，膵癌の外科切除後の新しい予後予測モデルを作成しました。

共同研究グループは，膵癌術後長期生存例 32 例と術後早期再発死亡例 34 例のゲノム解析^{*1}により変異データを集約し，臨床データを含め比較検討しました。その結果，がん抑制遺伝子 *TP53* の変異形式が予後に関連する可能性があることを示しました。同変異形式と *SMAD4* 変異の有無に加え，腫瘍マーカーCA19-9 の値を用いた新規の予後予測モデルを作成しました。更に計 21 例の膵癌術後検体を使用することで，同モデルの有効性が示されました。本研究結果をもとに，今後は膵癌診断時に採取される組織のゲノム解析の結果と採血結果を用い，手術や化学療法などの治療選択に貢献することが期待されます。

本研究の成果は，2022 年 4 月 10 日（日）公開の *Annals of Surgical Oncology* 誌に掲載されました。



早期再発死亡例 34 例と長期生存例 32 例を解析し，予後予測に関わる因子を同定。

【背景】

膵癌は最も予後の悪い癌の一つです。唯一，外科切除で長期生存が期待できますが，再発も多く，治療が難しいのが現状です。一方，近年長期生存例は確実に増えており，その要因を明らかにすることは適切な治療選択の判断基準に欠かせません。そこで共同研究グループは，膵癌原発巣における遺伝子異

常の違いを調べ、術後の早期再発や長期生存の予測に役立つかどうかの検証を行いました。

癌は不均一な細胞集団ですが、個々の遺伝子異常、その組み合わせ、さらにこれらの多様性が正確な予後因子となれば、積極的な治療介入を行うべきかどうかの判断に役立ちます。このことは、膵癌の外科治療戦略の必須のツールになると期待されます。

【研究手法】

共同研究グループは、北海道大学病院で2000年から2016年までに手術した310例の膵癌手術患者のうち、術後5年以上生存を得ている「長期生存例」32例と、術後再発を認め術後6か月から12ヶ月以内に死亡した「早期再発死亡例」34例の外科切除材料を用い、解析を行いました。18種類の独自に選択した膵癌関連遺伝子の体細胞変異を解析し、長期生存例と早期再発死亡例におけるゲノムプロファイルの違いを明らかにしました（図1）。

同結果で得られたデータを元に予後予測モデルを作成し、上記解析後の2018年までの膵癌手術検体長期生存例11例と早期再発死亡例10例を用い、作成したモデルの検証を行いました。

【研究成果】

ゲノム解析の結果、がん抑制遺伝子 *TP53* の変異形式が予後に関連することが示されました（変異なし > Truncating 変異^{*2} > Missense 変異^{*3} の順に予後不良と関連しました）（図2）。また、このことは米国の大規模データベース TCGA データでも検証しました（図3）。

上記変異形式と、*TP53* と並ぶ主なドライバー遺伝子である *SMAD4* との変異に加え、腫瘍マーカー CA19-9 が 100 U/mL 以上か未満かの臨床データを用いることで、予後予測モデルを作成しました。

同モデルの検証においても、*TP53* の変異形式と *SMAD4* の変異、CA19-9 を組み合わせたスコアが、予後予測に関連することが示されました（図4）。

【今後への期待】

本研究により、画像診断や臨床病理学的な情報に基づいて決定してきた従来の膵癌の診療方針に革新的な変化をもたらすと期待されます。最も効果的で適切な治療を患者に提供できることは勿論、効果の乏しい化学療法の回避や、多くの医療資源を投入する手術治療の回避を通して、高騰する我が国の医療費の削減や、限られた医療資源の有効活用という点で、社会に与えるインパクトは大きいと考えられました。

【研究費】

科学研究費助成事業

20K07671 (小野裕介) ドライバー変異が惹起する発癌経路に基づいた血中新規バイオマーカーの探索

20H03655 (水上裕輔) 発癌素地の多様性と分子遺伝学アプローチに基づく膵癌の早期診断

20K09094 (浅野賢道) ゲノム・遺伝子変異プロファイル解析を用いた膵癌における新規治療戦略の構築

論文情報

論文名	Predictors of Long-Term Survival in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma after Pancreatectomy: TP53 and SMAD4 Mutation Scoring in Combination with CA19-9 (膵癌術後の長期生存予測: <i>TP53</i> と <i>SMAD4</i> の変異と CA19-9 を用いて)
著者名	小野雅人 ¹ , 小野裕介 ^{2,3} , 中村 透 ¹ , 土川貴裕 ¹ , 倉谷友嵩 ¹ , 桑原尚太 ¹ , 中西喜嗣 ¹ , 浅野賢道 ¹ , 松井あや ¹ , 田中公貴 ¹ , 海老原裕磨 ¹ , 倉島 庸 ¹ , 野路武寛 ¹ , 村上壮一 ¹ , 七戸俊明 ¹ , 三橋智子 ⁴ , 大森優子 ^{2,5} , 古川 徹 ⁵ , 谷上賢瑞 ^{3,6} , 鈴木まゆみ ² , 杉谷 歩 ² , 唐崎秀則 ² , 水上裕輔 ^{2,3} , 平野 聡 ¹ (1北海道大学医学研究院消化器外科学教室II, 2札幌東徳洲会病院医学研究所, 3旭川医科大学医学部, 4北海道大学病院病理部, 5東北大学大学院病態病理学, 6東京大学アイソトープセンター)
雑誌名	Annals of Surgical Oncology (腫瘍外科学の専門誌)

DOI 10.1245/s10434-022-11630-0
公表日 2022年4月10日(日)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院消化器外科学教室 II 助教 中村 透 (なかむら とおる)
TEL 011-706-7714 FAX 011-706-7158 メール torunakamura@med.hokudai.ac.jp
URL <http://surg2-hokudai.jp/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)
TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp
旭川医科大学総務課広報基金係 (〒078-8510 旭川市緑が丘東 2 条 1 丁目 1 番 1 号)
TEL 0166-68-2118 FAX 0166-66-0025 メール kouhou@asahikawa-med.ac.jp
札幌東徳洲会病院医学研究所 (〒065-0033 札幌市東区北 33 条東 14 丁目 3-1)
TEL 011-722-1110 FAX 011-712-5057 メール ibr-shth@higashi-tokushukai.or.jp

【参考図】

膵癌で 高頻度 に変異 ("Big 4")	KRAS	PIK3CA	TGFBR1
	TP53	BRAF	TGFBR2
	SMAD4	STK11	ARID1A
	CDKN2A	IDH1	SF3B1
	GNAS	CTNNB1	RBM10
	RNF43	MAP2K4	KDM6A

癌遺伝子
癌抑制遺伝子

Amplicon総数; 220
Amplicon size; 67~105 bp(平均 87 bp)

図 1. ゲノム解析をした 18 遺伝子

サンプルから DNA を抽出し、当該のゲノム領域に結合するように設計されたプライマーを利用して DNA を PCR で増幅した (Amplicon)。この Amplicon を次世代シーケンサーで解読した。膵癌で高頻度に変異する Big 4 を含むがん遺伝子 8 種とがん抑制遺伝子 10 種を解析した。

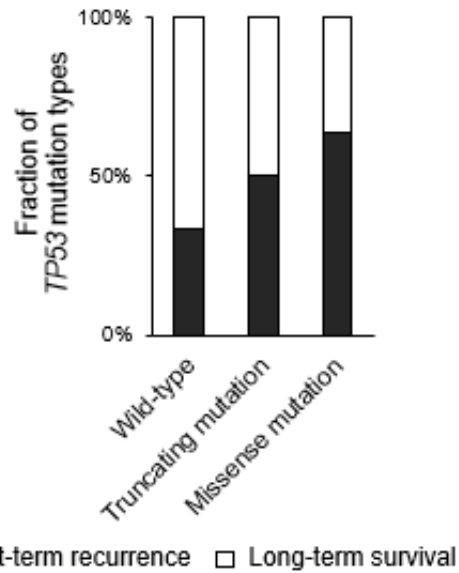


図 2. TP53 変異形式と予後

変異なし > Truncating 変異 > Missense 変異の順に予後不良と関連。

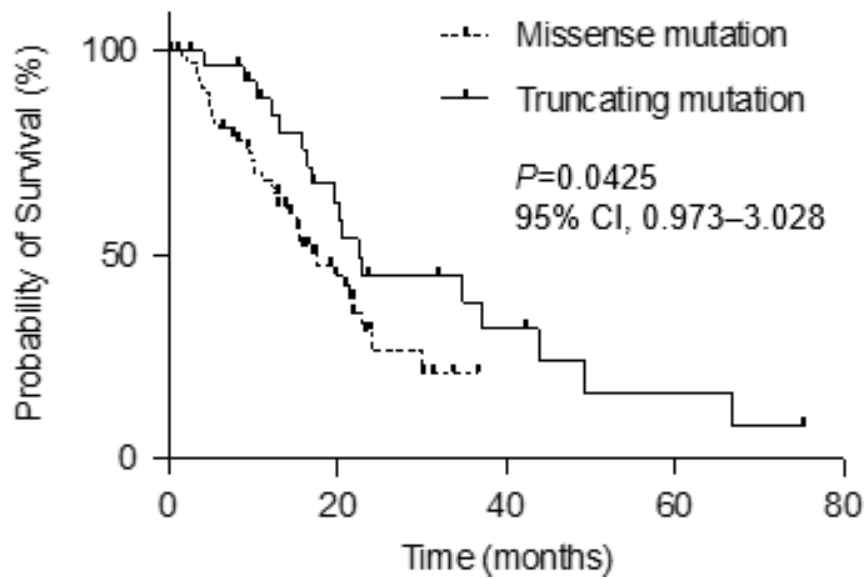


図 3. TCGA データでの TP53 変異形式と予後の生存曲線

Truncating 変異よりも Missense 変異の方が予後不良。

Characteristics		Short-term recurrence <i>n</i> = 34	Long-term survival <i>n</i> = 32	Univariate analysis <i>P</i> -value	Multivariate analysis <i>P</i> -value (6 factors)	Multivariate analysis <i>P</i> -value (2 factors)	Odds ratio (95% CI)
Clinical and Pathological findings							
Age		69.0 (44–84)*	64.5 (45–76)*	0.129	0.686		
Location	Head	29 (85.3%)	16 (50%)	0.003	0.153		
	Body–Tail	5 (14.7%)	16 (50%)				
CA19-9	≤ 100	10 (30.3%)	28 (87.5%)	<0.001	0.002	<0.001	21.043 (4.612–96.019)
	>100	23 (69.7%)	4 (12.5%)				
	n/a	1	0				
Albumin		3.9 (2.5–4.5)*	4.2 (3.6–4.8)*	0.002	0.261		
Tumor size	≤ 20mm	9 (26.5%)	15 (46.9%)	0.125	0.359		
	>20mm	25 (73.5%)	17 (53.1%)				
Mutation profiles							
<i>TP53</i> and <i>SMAD4</i> mutation score**	0	6 (17.7%)	14 (43.8%)	0.001	0.023	0.005	41.322 (3.156–541.035)
	1	4 (11.8%)	5 (15.6%)				
	2	14 (41.2%)	13 (40.6%)				
	3	1 (2.9%)	0				
	4	9 (26.5%)	0				

*Values indicate median (range) unless otherwise stated.

**mutation score; *TP53* (0; WT, 1; truncating mutation, 2; missense mutation) + *SMAD4* (0; WT, 2; mutation)

n/a; data not available

図 4. 膵癌の予後に関する臨床病理的因子と遺伝子変異スコア解析

CA19-9 値と変異スコア (*TP53* と *SMAD4* による) が長期生存と短期再発を区別するための独立した因子であった。

【用語解説】

- *1 ゲノム解析 … 採取した DNA を用いて多数の遺伝子を同時に調べる方法のこと。がんのゲノム異常を明らかにした上で、患者一人一人のがんゲノム異常に適した治療につながる。日本でも 2019 年より、がん遺伝子パネル検査が保険収載にて行えるようになった。
- *2 Truncating 変異 … タンパク合成が途中で中断される変異。
- *3 Missense 変異 … 合成されるタンパク質のアミノ酸が変わってしまう変異。