

研究報告書

研究課題：A（一般）

（平成25年度）

平成27年4月30日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 高山昭三 殿

研究施設 国立がん研究センター中央病院

住所 中央区築地5-1-1

研究者氏名 上野 秀樹



（研究課題）

KRAS 変異陰性膵がんにおける治療標的となりうる遺伝子異常の検索に関する研究

平成26年2月14日付助成金交付のあった標記指定課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

[研究の背景および目的]

膵臓がんでは、KRASの活性化変異がdriver変異と考えられており、CDKN2A, TP53, SMAD4の異常が協調して発生すると考えられている。分子標的治療に関しては、これまで難航しているものの、米国を中心とした活性化KRASタンパク質を標的とした治療の研究が進行し、その成果も出てきている(Ostrem et al, Nature. 2013)。また、本邦ではメタボロームを標的とした先駆的な治療も試されている。一方、一部に存在するとされるKRAS変異陰性の膵臓がんに関しては、治療標的となりうる遺伝子変化の情報がない。本研究ではKRAS変異陰性の膵臓がんの発生に寄与し、治療標的となる遺伝子異常を明らかにすることを目的とした。

[研究の成果と考察]

浸潤性膵管がんの凍結保存検体100例に関して、既知のがん関連遺伝子50個のTarget sequencingを行い、ゲノム異常の探索を行った(表1)。その結果、97例で何らかの変異遺伝子が認められた。KRAS変異は96例で同定された。KRAS陰性4例のうち、1例のみで、CDKN2A及びTP53遺伝子の変異が同定され、残り3例では調べた遺伝子の異常は同定されなかった。

KRAS変異陰性4例について全RNAシーケンス解析を行った。その結果、白血病や肺がん等で知られる既知のがん遺伝子の融合は検出されなかった。また、これら4例のうち十分量のゲノムDNAが得られた3例について全エクソンシーケンス解析を行った。その結果、2例で体細胞変異が同定された。今後、これらの遺伝子変異の機能解析を行うことで、治療標的分子を探索していきたい。

表1 解析した症例の特徴

Characteristic		Patients (n=100)
Age - year	Median	67
	Range	38-84
Gender - no. (%)	Male	59 (59%)
	Female	41 (41%)
p-Stage - no. (%)	IA	1 (1%)
	IB	0 (0%)
	IIA	25 (25%)
	IIB	64 (64%)
	III	0 (0%)
	IV	10 (10%)
Tumor differentiation - no. (%)	Tubular adenocarcinoma – well	6 (6%)
	– moderate	64 (64%)
	e	28 (28%)
	– poor	2 (2%)
Tumor location - no. (%)	Adenosquamous carcinoma	
	Head	62 (62%)
T factor - no. (%)	Body/Tail	38 (38%)
	1	2 (2%)
	2	2 (2%)
N factor - no. (%)	3	96 (96%)
	0	26 (26%)
R factor - no. (%)	1	74 (74%)
	0	75 (75%)
CA19-9 – U/ml	1	25 (25%)
	Median	135.5
	Range	1.0-2,125.0
		0