

研究報告書

平成29年度：A課題

平成31年 4月23日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

研究施設 (公財)がん研究会がん研究所病理部

住 所 江東区有明 3-8-31

研究者氏名 神田 浩明



(研究課題)

大腸癌肝転移病巣における化学療法抵抗性サブグループの特定と病理学的治療効果判定基準の確立

平成30年1月24日付助成金交付のあった標記A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。

【研究の背景と目的】

転移性大腸癌においては、化学療法の転移巣での奏効率が予後規定因子として知られていることから、治療抵抗性を示す転移巣の存在は脅威であり、そのメカニズムの究明は喫緊の課題である。本研究はこのような化学療法感受性について多様性を示す転移巣を切り口として、治療抵抗性を示す大腸癌のサブタイプの特特定を目的とし、将来的にはそのメカニズムの解明につながる知見としたい。

今課題においては特に原発巣と大腸がん肝転移巣における Caudal-type homeobox transcription factor 2 (CDX2) 遺伝子発現とその意義に着目して研究を行い、成果を得て公表したので報告する。

CDX2 遺伝子は消化管上皮の発生や成熟に関与する。近年の研究で大腸がんにおける CDX2 遺伝子の発現消失が II 期および III 期の大腸がんにおいて、早期再発の良いバイオマーカーになるとの報告がなされた (N. Engl. J. Med; 374: 211, 2016)。われわれはこの遺伝子の発現消失が大腸がん肝転移巣の予後や術前化学療法感受性との間で相関があるかどうか検討を行った。

【研究方法】

まず、大腸がんにおける CDX2 の発現が原発巣と肝転移巣で異なるか検討した。2006 年から 2014 年までがん研有明病院で切除された 144 例の大腸がん肝転移巣病巣とその原発巣に CDX2 免疫染色を行って比較検討した。次いで予後を検討するために 2005 年から 2015 年までがん研有明病院で手術された 396 例の大腸がん肝転移巣から Tissue microarray を作成し、CDX2 蛋白を免疫染色して予後との関連を検討した。

【結果】

CDX2の欠失はheterogeneousであった。144例中7例(4.9%)でCDX2の発現欠失が認められた。原発巣と肝転移巣の間の一致率は化学療法を施行していない群では100%($p=0.041$)、原発巣切除後に化学療法を施行された群では96.3%($p=0.005$)、原発巣、肝転移巣両者の切除前に化学療法を施行された群では100%($P<0.001$)であった。これらより、CDX2の発現は原発巣と肝転移巣の間で高い一致率を示し、それは化学療法施行によっても変化がないことが示された。この結果は下記論文1として報告した。ついで予後に関しては396例中26例(9.1%)でCDX2の発現低下が認められた。CDX2発現低下が認められた群は低分化($p=0.02$)で、術後の無病生存率が有意に短く(CDX2低発現245日、高発現420日、 $p=0.02$)。全生存率に関しても同様にCDX2発現低下が認められた群が有意に短かった(CDX2低発現1024日、高発現3145日、 $p<0.001$)。CDX2発現低下が認められた群では術前、あるいは術後に化学療法を行っても行わなくとも無病生存率、全生存率ともに有意差がなかった(無病生存率、化学療法施行群243日、未施行群247日、 $p=0.73$ 、全生存率同様に1016日、1363日、 $p=0.69$)。これらはCDX2の発現低下が大腸がん肝転移の術後無病生存や全生存率を低下させる良いマーカーであるが、化学療法感受性に関してはマーカーとならないことを示している。この結果は下記論文2で報告した。

【考察】

今研究においてCDX2遺伝子の発現低下がすでに報告があるごとくII期およびIII期の大腸がんだけでなく、大腸がん肝転移巣においても予後の指標であることが示された。さらに、原発巣と肝転移巣でその発現消失傾向は変化がなく、また、化学療法によっても変化がないこともわかった。CDX2の発現低下はこのように特徴的な臨床病理学的態度を示すことがわかった。今後はなぜCDX2遺伝子発現の変化が大腸がんの中で起こるのか、どのようなシグナルと結びついているのか、その基礎的メカニズムを解明することが重要である。一方でCDX2の発現は化学療法感受性の予知指標とはならず、化学療法との関連性も見いだされなかった。今後は別の視点から大腸がん肝転移巣における化学療法感受性予測の指標を見出す努力を続ける必要がある。

本研究助成関連の査読付き論文

1. Shigematsu Y, Inamura K, Yamamoto, N, Mise Y, Saiura A, ; Ishikawa Y, Takahashi S, Kanda H. Impact of CDX2 expression status on the survival of patients after curative resection for colorectal cancer liver metastasis BMC Cancer, 18:980, 2018, doi: 10.1186/s12885-018-4902-8.
2. Shigematsu Y, Inamura K, Mise Y, Saiura A, Rehnberg E, Yamamoto N, Ishikawa Y, Takahashi S, Kanda H CDX2 expression is concordant between primary colorectal cancer lesions and corresponding liver metastases independent of chemotherapy: A single-center retrospective study in Japan, Oncotarget, 30;9(24):17056-17065. doi: 10.18632/oncotarget.24842, 2018.

本研究関連の代表的学会発表

1. Shigematsu Y, Inamura K, Ishikawa Y, Kanda H CDX2 expression between primary and metastatic sites in colorectal cancer in association with chemotherapy 第76回日本癌学会学術総会 平成30年9月27-29日、大阪