

201438023A

厚生労働科学研究委託費

革新的がん医療実用化研究事業

「膵癌、胆道癌の検出と薬物治療効果予測を可能にする
血清マイクロRNA検査の臨床導入」に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 小嶋 基寛
平成 27 (2015) 年 3 月

様式第18

委託業務成果報告書への標記について

委託業務に係る成果報告書の表紙裏に、次の標記を行うものとする。

本報告書は、厚生労働省の科学研究費委託事業による委託業務として、独立行政法人国立がん研究センター 理事長 堀田知光が実施した平成26年度「膵癌、胆道癌の検出と薬物治療効果予測を可能にする血清マイクロRNA検査の臨床導入」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括） 膵癌、胆道癌の検出と薬物治療効果予測を可能にする血清マイクロRNA検査の臨床導入 小嶋 基寛	-----1
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. 膵癌、胆道癌の検出と薬物治療効果予測を可能にする血清マイクロRNA検査に関する、 臨床検討項目の抽出および解析可能な検体の蓄積 光永 修一	----- 9
資料-1（表1～表6）	----- 13
2. 膵癌、胆道癌の検出と薬物治療効果予測を可能にする血清マイクロRNA検査の臨床導入。 臨床検討項目の抽出と症例蓄積。 高橋 進一郎	----- 19
資料-1（図1）	----- 23
3. 膵癌、胆道癌患者検出マーカーと画像所見の解析 小林 達伺	----- 25
4. 膵癌、胆道癌患者同定法の製品化、臨床導入 佐藤 暁洋	----- 27
5. 膵癌、胆道癌マイクロRNA検出用チップの開発 須藤 裕子	----- 29
III. 学会等発表実績	----- 31
IV. 研究成果の刊行物・別刷	

I. 委託業務成果報告（総括）

膵癌、胆道癌の検出と薬物治療効果予測を可能にする血清マイクロ RNA 検査の臨床導入

小嶋 基寛

膵癌、胆道癌の検出と薬物治療効果予測を可能にする血清マイクロRNA検査の臨床導入

研究代表者：小嶋 基寛 国立がん研究センター
東病院臨床開発センター臨床腫瘍病理分野 ユニット長

研究要旨

我々はこれまでの先行研究によって、膵癌、胆道癌患者と健常人の血清中マイクロRNAを網羅解析することにより、膵癌、胆道癌患者で高発現するマイクロRNAを複数同定し、それらを組み合わせることで血清マイクロRNAを用いた膵癌・胆道癌検出用マーカー（複数のマイクロRNAの組合せによる判別指数）を確立し、報告（PlosONE 2015）および特許出願を実施済みである。本マーカーは既存の腫瘍マーカーより高い感度と特異度をもって膵癌、胆道癌患者を検出できるのみならず、早期再発予測と発見、微小転移検出による手術適応患者の選別や、病勢評価の均てん化にも貢献しうる。また、膵癌・胆道癌検出用マーカーを確立した際に使用した枠組みを治療有効症例と治療無効症例において使用することで膵癌治療効果予測マーカーが構築される可能性がある。

本研究の目的は、

1. 我々が確立した膵癌・胆道癌検出用マーカーについて体外診断用医薬品として臨床導入価値があるか否かを検証する。
2. そのマーカーが早期再発予測と発見、微小転移検出による手術適応患者の選別や病勢評価の均てん化に応用可能であるか検討する。
3. 膵癌・胆道癌検出用マーカーの確立と同じ枠組みで膵癌治療効果予測法の構築が可能か検討することである。

本年度においてこれまでの我々の成果を基に東レが開発した膵癌、胆道癌検査製品（miRpanel®膵臓・胆道 miRNA 検査キット）を用いて膵癌、胆道癌患者における再現性を確認し、予後予測に対する有用性を示し、臨床導入の可能性を検討した。また、来年度以降に行う臨床導入に必要な前向き検討や薬事申請に向けた準備を行った。

治療効果予測を行う検討の実現可能性を検討し、より適切な画像評価を検討することで、来年度以降の臨床研究開始に向けた準備を行う（高橋、光永、小林）。

A 研究目的

要旨に記載された本研究の目的を完遂するため、本年度は以下の項目を検討した。

①臨床導入価値の検証

我々の開発した膵癌、胆道癌患者検出マーカー（Diagnostic index）が、切除可能膵癌、胆道癌患者の予後予測を行う上で有用であるかを検討する目的で、外科的に切除された膵癌45例、膵管内乳頭状腫瘍 31例、胆道癌50例などの術前血清における判別指数を測定し、再発、予後との相関を検討することで体外診断用医薬品として臨床導入価値があるかを検証する（須藤、高橋、小嶋）。

②臨床導入に必要な検討の準備

来年度以降に早期再発予測と発見、病勢評価や

③薬事承認申請に向けた準備

薬事承認申請に向けて、必要となる非臨床、臨床データ（臨床性能試験等）に関して検討を行い、臨床導入に向けての薬事面からの戦略を練る（佐藤）。

B 研究方法

①臨床導入価値の検証

2009年1月-2011年3月までに、国立がん研究センター東病院で切除され、術前血清がBio-Bankに保存された症例の臨床病理所見を研究分担者（高橋）と検索した。症例の詳細は高橋らの分担

報告資料1に示した。血清は血液採取当日に分離され-80℃で解析まで保存した。Diagnostic indexの診断マーカーとしての再現性を確認し、再発、予後との相関を比較検討する目的で術前に計測した CEA, CA19-9を診療録より記録した。miRpanel[®]膵臓・胆道miRNA検査キットを用い、3D-Gene Scanner 3000 (東レ)を用いて発現を数値化し、判別指数を測定した(須藤)。判別指数と測定と臨床情報との関連は共同研究者(須藤)と検討した。

②臨床導入に必要な検討の準備

当院で一年間に切除される膵癌、胆道癌患者の数、進行膵癌、胆道癌で治療前後の血清が保存されている症例数、一年間に初発治療をうける膵癌患者数を算出し、臨床導入に必要な検討の実行可能性を検討した。(光永・高橋)

320列ADCTと、Dual Energy CTを用いた新しいCTが、喉頭癌と下咽頭癌における軟骨浸潤の診断に有用であるかを検討することで、将来的な膵癌・胆道癌の早期診断と再発診断への応用性を検討した。(小林)

③薬事承認申請に向けた準備

定期的な打ち合わせを行い、薬事承認に向けて必要な助言を受けた。(佐藤)

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って本研究を実施した。研究について国立がん研究センター研究倫理審査委員会に申請し理事長より承認を得た(研究課題番号 2010-096)。また、本研究は国立がん研究センターの新包括的同意書に同意が得られている症例を対象として行い、研究概要は国立がん研究センターホームページに公開した。

C. 研究結果

①臨床導入価値の検証

Diagnostic indexの診断マーカーとしての再現性が今回の検討でも確認された。Bio-Bankに後

ろ向きに保存された血清には初発時と再発時の血清が揃っている症例は少なかったが、3症例/4症例において初発、再発の両者を陽性と判定することができた。また、通常型膵管癌に加えて膵管内乳頭状腺癌 (IPMC)においてもCA19-9を上回る高い診断能を有することが判明した。

②臨床導入に必要な検討の準備

当院における切除材料は膵癌、胆道癌いずれも年間約50症例であった。保存血清を有する進行膵癌症例は195例、胆道癌は50例あり、初発治療として化学療法を施行する膵癌患者は年間90例であった。

320列ADCTと、Dual Energy CTを用いた新しいCTが、喉頭癌と下咽頭癌の軟骨浸潤診断に有用であり、今後膵癌・胆道癌の早期診断と再発診断への応用が期待された。

③薬事承認申請に向けた準備

体外診断薬としての開発を行う上で関連当局の確認を行いつつ非臨床、臨床性能試験の計画立案することとした。

D. 考察

本年度の研究から、血清マイクロRNAを用いた検査は実用化が可能で、臨床導入の価値が再確認された。膵癌においては、通常型膵癌のみならず、IPMCの診断においても我々の開発したdiagnostic indexの有用性が示された。さらに、臨床性能試験など臨床導入に必要な検討が実行可能であることが判明した。また、薬事承認に向けて、薬事面からの協力の重要性が認識された。臨床導入に向けて必要な多岐にわたる検討項目を、関係者との協力を密にして研究する必要性が認識された。並行して、膵癌治療効果予測法の構築の検討も行う。

E. 結論

我々の開発した膵癌、胆道癌患者検出マーカー(Diagnostic index)は確実性、再現性を有する臨床導入が可能で膵癌・胆道癌の診断が可能な体外診断薬である。早期再発予測と発見、病勢評価における有用性を示すことで臨床導入するために必要な検討を来年度以降に行う。

F. 健康危険情報

業務項目の担当責任者や研究協力者の把握した健康危険情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kitaguchi K, Kato Y, Kojima M, Okubo S, Takahashi D, Okada R, Nakayama Y, Nishida Y, Gotohda N, Takahashi S, Konishi M. A resected case of intraductal tubulopapillary neoplasm of the pancreas: report of a case. *Int Surg*. 2015 100(2):281-6.

2) Yokota M, Kojima M, Higuchi Y, Nishizawa Y, Kobayashi A, Ito M, Saito N, Ochiai A. Spread of tumor microenvironment contributes to colonic obstruction through subperitoneal fibroblast activation in colon cancer. *Cancer Sci*. 2015 in press.

3) Sugimoto M, Takahashi S, Kobayashi T, Kojima M, Gotohda N, Satake M, Ochiai A,

Konishi M. Pancreatic perfusion data and post-pancreaticoduodenectomy outcomes. *J*

Surg Res. 2014 in press.

4) Sugimoto M, Takahashi S, Kojima M, Gotohda N, Kato Y, Kawano S, Ochiai A, Konishi M. What is the nature of pancreatic consistency? Assessment of the elastic modulus of the pancreas and comparison with tactile sensation, histology, and occurrence of postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 2014 156(5):1204-11.

5) Yamada E, Ishii G, Aramaki N, Aokage K, Hishida T, Yoshida J, Kojima M, Nagai K,

Ochiai A. Tumor-size-based morphological features of metastatic lymph node tumors from primary lung adenocarcinoma. *Pathol Int*. 2014 64(12):591-600.

6) Saito N, Ito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Kojima M, Nishizawa Y, Sugito M. Long-term outcomes after intersphincteric resection for low-lying rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014 21(11):3608-15.

7) Kaneko K, Yamaguchi H, Saito T, Yano T, Oono Y, Ikematsu H, Nomura S, Sato A, Kojima M, Esumi H, Ochiai A. Hypoxia imaging endoscopy equipped with laser light source from preclinical live animal study to first-in-human subject research. *PLoS One*. 2014 Jun 10;9(6):e99055.

8) Yokota M, Kojima M, Nomura S, Nishizawa Y, Kobayashi A, Ito M, Ochiai A, Saito N. Clinical impact of elastic laminal invasion in colon cancer: elastic laminal invasion-positive stage II colon cancer is a high-risk equivalent to stage III. *Dis Colon Rectum*. 2014 Jul;57(7):830-8.

9) Sato M, Kojima M, Nagatsuma AK, Nakamura Y, Saito N, Ochiai A. Optimal fixation for total preanalytic phase evaluation in pathology laboratories: a comprehensive study including immunohistochemistry, DNA, and mRNA assays. *Pathol Int*. 2014 May;64(5):209-16.

10) Sugimoto M, Mitsunaga S, Yoshikawa K, Kato Y, Gotohda N, Takahashi S, Konishi M, Ikeda M, Kojima M, Ochiai A, Kaneko H. Prognostic impact of M2 macrophages at neural invasion in patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas. *Eur J Cancer*. 2014 Jul;50(11):1900-8.

11) Ueno H, Shirouzu K, Shimazaki H, Kawachi H, Eishi Y, Ajioka Y, Okuno K,

Yamada K, Sato T, Kusumi T, Kushima R, Ikegami M, Kojima M, Ochiai A, Murata A, Akagi Y, Nakamura T, Sugihara K; Study Group for Perineural Invasion projected by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR). Histogenesis and prognostic value of myenteric spread in colorectal cancer: a Japanese multi-institutional study. *J Gastroenterol.* 2014 Mar;49(3):400-7.

12) 小嶋基寛; State of the art 大腸癌取扱い規約第 8 版について 病理医の視点から. *大腸癌 Perspective* 2014 1(2):102-9.

13) 癌診療指針のための病理診断プラクティス 肝・胆・膵腫瘍; 腫瘍類似病変. 中山書店 2014 10: 287-293.

14) 松永 理絵, 杉藤 正典, 山崎 信義, 齋藤 典男, 櫻庭 実, 小嶋 基寛; Pagetoid spreadを伴う肛門管癌に対し腹会陰式直腸切断術, 後大腿皮弁形成術後に内ヘルニアを呈した1例. *臨床外科* 2015 70(2):231-236.

2. 学会発表

1) 小嶋基寛. 膵臓における腫瘍類似病変 腫瘍と鑑別を要する膵病変. 第 103 回日本病理学会春季総会. 2014. 4. 広島

2) 小嶋基寛、須藤裕子、河内淳平、近藤哲司、信正均、滝澤聡子、落合淳志. MicroRNA 網羅解析を用いた膵臓癌、胆管癌診断マーカーの検索. 第 73 回日本癌学会学術総会. 2014. 9. 横浜

3) 小嶋基寛. がん検査の最前線～病理検査から体液中マイクロ RNA まで～. 第 73 回日本癌学

会学術総会. 2014. 9. 横浜

4) 漿膜弾性板を越えて浸潤する大腸癌に生じる形態変化と形成される微小環境の解明. 第 60 回日本病理学会秋季特別総会. 2014. 11. 沖縄

5) Kojima M, Shimazaki H, Iwaya K, Kage M, Akiba J, Ohkura Y, Horiguchi S, Shomori K, Kushima R, Ajioka A, Ochiai M. Pathological diagnostic criterion of blood and lymphatic vessel invasion in colorectal cancer: a framework for developing an objective pathological diagnostic system using Delphi method. 26th European Congress of Pathology. 2014.8. London.

6) Kojima M, Shimazaki H, Iwaya K, Kage M, Akiba J, Ohkura Y, Horiguchi S, Shomori K, Kushima R, Ajioka A, Ochiai M. Construction of an Objective Pathological Diagnostic System of Blood and Lymphatic Vessel Invasion. 103th United States and Canadian Academy of Pathology. 2015.3. Boston.

7) Kawano S, Kojima M, Sugimoto M, Takahashi S, Saito N, Ochiai A. Corelation Between the Elastic Modulus of Colorectal Cancer Tissue and Clinicopathological and Histological Findings. 103th United States and Canadian Academy of Pathology. 2015.3. Boston.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

特記記載事項なし。

II. 委託業務成果報告（業務項目）

1. 膵癌、胆道癌の検出と薬物治療効果予測を可能にする血清マイクロRNA検査に関する、臨床検討項目の抽出および解析可能な検体の蓄積

光永 修一

2. 膵癌、胆道癌の検出と薬物治療効果予測を可能にする血清マイクロRNA検査の臨床導入。臨床検討項目の抽出と症例蓄積。

高橋 進一郎

3. 膵癌、胆道癌患者検出マーカーと画像所見の解析

小林 達伺

4. 膵癌、胆道癌患者同定法の製品化、臨床導入

佐藤 暁洋

5. 膵癌、胆道癌マイクロRNA検出用チップの開発

須藤 裕子

膵癌、胆道癌の検出と薬物治療効果予測を可能にする血清マイクロ RNA 検査に関する、 臨床検討項目の抽出および解析可能な検体の蓄積

担当責任者 光永 修一 国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科

研究要旨 膵・胆道癌化学療法の治療効果モニタリング CA19-9 が測定されるが、補助的な位置づけであり、CA19-9 を越える治療効果モニタリングの確立に対する臨床的ニーズは高い。CA19-9 よりも癌検出力に優れた血清マイクロ RNA 検査は、治療効果モニタリングとしても CA19-9 を上回ることが期待される。膵・胆道癌に対する化学療法開始前後の血清を用いて、血清マイクロ RNA 検査による抗がん剤有効性の予測能が、CA19-9 モニタリングよりも上回ることを示すことを本委託研究では目的としており、進行膵癌 195 例、進行胆道癌 50 例の解析可能な凍結血清と臨床情報を集積した。また、進行膵癌に対して新規化学療法であるゲムシタビン+アルブミン結合パクリタキセル併用療法や FOLFIRINOX 療法が開発され臨床導入されていることから、従来の標準療法であるゲムシタビン単剤療法に加えて、これら新規のレジメンの治療有効性を予測しうる血清マイクロ RNA 検査系の構築も目的としており、今後 1 年間の症例集積で検討が可能になることがわかった。

A. 研究目的

膵・胆道癌は予後不良な悪性疾患であり、がん研究センター東病院での疾患ステージ全体の 5 年生存率は、膵癌で 4.6%、胆道癌は 17%である。切除不能膵・胆道癌には全身化学療法が行われるが、がん研究センター東病院での疾患ステージ全体の生存期間中央値は、膵癌で 6.9 ヶ月、胆道癌で 7.0 ヶ月であり、十分な成績とは言えない。

近年、有効な全身化学療法が開発され、膵癌ではフルオロウラシル・オキサリプラチン・イリノテカンの 3 剤併用レジメンである FOLFIRINOX や ゲムシタビン (gemcitabine:Gem) とアルブミン結合パクリタキセル (nab-paclitaxel) の併用レジメン (GemNab)、胆道癌ではゲムシタビンとシスプラチン (cisplatin) の併用レジメン (GemCis) が標準的治療として加わった。このような化学療法を適切に行うためには、治療効果のモニタリングが必要である。化学療法における治療効

果モニタリングは、造影 CT 検査などの画像検査と腫瘍マーカー血中濃度の測定を組み合わせで行う。腫瘍マーカー血中濃度測定は、造影 CT 検査と比較して低侵襲で簡便であるため頻用されるモニタリングである。膵・胆道癌化学療法の血中濃度モニタリングでは CA19-9 が測定されるが、補助的な指標として位置づけられている。その理由として、化学療法を施行される膵・胆道癌患者は悪性胆道閉塞を高率に合併するが、胆道障害の程度が CA19-9 血中濃度に影響し、CA19-9 血中濃度の増減が治療効果を直接的に反映しない場合があることが挙げられる。血中濃度測定において、CA19-9 を越える治療効果モニタリングが確立された場合、より適切な化学療法のマネジメントが可能となるため、標準的な治療効果モニタリング法として確立される可能性が高い。

本研究班は、製品化された膵・胆道癌血清マイクロ RNA 検査が病勢評価に応用可能であるか検討することを目的の一つとしている。治療効

果モニタリングは、病勢評価の具体的な使用方法である。特許が取得された血清マイクロ RNA 検査は、CA19-9 を越える膵・胆道癌の検出力が示しているため、治療効果モニタリングとして CA19-9 を上回ることが期待できる。本委託研究では、治療効果モニタリングとして、CA19-9 に対する血清マイクロ RNA 検査の優越性を示すことを目標とする。具体的には、「化学療法開始前後の測定値の変動を用いて、血清マイクロ RNA 検査による抗がん剤有効性の予測能が、CA19-9 よりも上回ることを示す」ことを目指す必要がある。その為研究 1 年目として、「膵・胆道癌に対する化学療法開始前後の血清を用いて、血清マイクロ RNA 検査による抗がん剤有効性の予測能が、CA19-9 モニタリングよりも上回ることを示す」研究の実現可能性について検討する。

また、本研究班は、膵癌治療効果予測法の構築を目的としている。治療効果の予測が必要とされるには、複数の治療法の中から最も有効性の高い治療を選択したい状況が必要である。進行膵癌で新たに標準的治療として加えられた FOLFIRINOX および GemNab は、従来の標準的化学療法である Gem より高い有効性を示すものの、致命的有害事象である発熱性好中球減少の発生頻度が高率である。従って、進行膵癌患者に化学療法を導入する場合、FOLFIRINOX および GemNab の有効性を予測することは、臨床的ニーズが高いと考えられる。本委託研究では、FOLFIRINOX や GemNab の治療効果予測を可能にする血清マイクロ RNA 検査の構築を目指す。具体的には、「膵癌化学療法前の血清マイクロ RNA を複数測定し、Gem、GemNab、FOLFIRINOX の有効性をそれぞれ予測しうる検査系の構築」を目指す。上記を踏まえ、研究 1 年目として、「膵癌に対する Gem、GemNab、FOLFIRINOX 開始前の血清マイクロ RNA を測定し、各レジメンの有効性を予測しうる血清マイクロ RNA 検査系の構築」の実現可能性を検討した。

B. 研究方法

① 「膵・胆道癌に対する化学療法開始前後の

血清を用いて、血清マイクロ RNA 検査による抗がん剤有効性の予測能が、CA19-9 モニタリングよりも上回ることを示す」研究の実現可能性に関する検討

国立がん研究センター東病院において進行膵・胆道癌と確定診断され、化学療法が行われた患者のうち、化学療法開始前後の血清が凍結保存され、化学療法の有効性に関する臨床情報が前向きに収集され、文書にて本研究への組み入れに同意をいただいた被験者数の調査を行う。

② 「膵癌に対する Gem、GemNab、FOLFIRINOX 開始前の血清マイクロ RNA を測定し、各レジメンの有効性を予測しうる血清マイクロ RNA 検査系の構築」の実現可能性に関する検討

国立がん研究センター東病院において進行膵癌と確定診断され、化学療法が行われた患者のうち、化学療法開始前後の血清の凍結保存あるいはその予定があり、化学療法の有効性に関する臨床情報の前向き収集あるいはその予定があり、文書にて本研究への組み入れに同意をいただいた被験者数の調査を行う。

(倫理面への配慮)

研究①、②は、国立がん研究センターの臨床研究倫理規定に従った研究である。

C. 研究結果

①「膵・胆道癌に対する化学療法開始前後の血清を用いて、血清マイクロ RNA 検査による抗がん剤有効性の予測能が、CA19-9 モニタリングよりも上回ることを示す」研究の実現可能性に関する検討

① - 1 保存血清数

国立がん研究センター東病院で進行膵癌と確定診断され文書にて本研究への組み入れを可能にする同意をいただいている被験者のうち、初回治療前後の凍結血清が保存されている被験者を調査した。

初回治療前に保存血清が保存されている被験者は、進行膵癌 195 例 (資料 1-表 1)、進行胆

道癌 50 例（資料 1-表 2）であった。

①-2 保存血清のある被験者の初回化学療法のレジメン

使用可能な保存血清が凍結保存されている被験者の初回化学療法のレジメンを調査した。進行膵癌で最も実施されたレジメンは GEM (93 名、47.7%) であり（資料 1-表 3）、進行胆道癌では GEM+CDDP 療法（40 名、81.6%）であった（資料 1-表 4）。

レジメン別に患者背景を比較すると、進行膵癌で GEM 群の PS0 は 49.5% であるのに対して、FOLFIRINOX 群は PS0 61.5% と、レジメン別で患者背景が大きく異なっていることが示唆された（資料 1-表 5）。胆道癌では大半の被験者が GEM+CDDP 療法を受けており、GEM+CDDP 群の PS0 は 61.5% であった（資料 1-表 6）。

② 「膵癌に対する Gem、GemNab、FOLFIRINOX 開始前の血清マイクロ RNA を測定し、各レジメンの有効性を予測しうる血清マイクロ RNA 検査系の構築」の実現可能性に関する検討

表 5 より、GEM 93 名、FOLFIRINOX 17 名、GEMna b 2 名の凍結血清が解析可能であることがわかった。国立がん研究センター東病院では、進行膵癌に対する初発治療として化学療法を実施される患者数を調査したところ、2010 年：88 名、2011 年：115 名、2012 年：81 名であり、年間 90 名程度であった。従って、1 年程度の登録期間があれば、40~50 例程度の FOLFIRINOX もしくは GEMna b を受けた患者の凍結血清と臨床情報の収集が可能と考えられる。これまでに収集した検体・情報と、今後 1 年間で収集する検体・情報があれば、GEM・GEMna b・FOLFIRINOX の各レジメンの有効性を予測しうる血清マイクロ RNA 検査系の構築に関する検討は可能と考えら

れる。

D. 考察

① 「膵・胆道癌に対する化学療法開始前後の血清を用いて、血清マイクロ RNA 検査による抗がん剤有効性の予測能が、CA19-9 モニタリングよりも上回ることを示す」研究の実現可能性に関する検討

患者背景はレジメン毎にばらつきがあるため、レジメンをまたいだ検討は患者背景のばらつきに影響を受ける可能性がある。したがって、治療効果モニタリングの検討はレジメン毎に行うことが望ましく、また症例数の多いレジメンを選択するとすれば、膵癌では GEM 群、胆道癌では GEM+CDDP 群が良いと考えられた。

② 「膵癌に対する Gem、GemNab、FOLFIRINOX 開始前の血清マイクロ RNA を測定し、各レジメンの有効性を予測しうる血清マイクロ RNA 検査系の構築」の実現可能性に関する検討

今後 1 年間の症例の蓄積があれば、GEM・GEMna b・FOLFIRINOX の各レジメンの有効性を予測しうる血清マイクロ RNA 検査系の構築に関する検討は可能と考えられる。しかし、表 5 のレジメン別の患者背景のばらつきをみると、GEM 群、GEMna b 群、FOLFIRINOX 群の患者背景を揃える必要があり、適切な解析対象規準などを設ける必要があると考えられた。

E. 結論

膵・胆道癌に対する化学療法開始前後の血清を用いて、血清マイクロ RNA 検査による抗がん剤有効性の予測能が、CA19-9 モニタリングよりも上回ることを示す検討、膵癌に対する Gem、GemNab、FOLFIRINOX 開始前の血清マイクロ RNA を測定し、各レジメンの有効性を予測しうる血清マイクロ RNA 検査系の構築の検討は、実施可能な研究である。必要とされる症例集積や実際の検討方法について、研究班でコンセンサスを得た後に進める必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Prognostic impact of M2 macrophages at neural invasion in patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas. Sugimoto M, Mitsunaga S, Yoshikawa K, Kato Y, Gotohda N, Takahashi S, Konishi M, Ikeda M, Kojima M, Ochiai A, Kaneko H. Eur J Cancer. 2014 Jul;50(11):1900-8.

2. 学会発表

1. Severe neural invasion related to cachexia in advanced pancreatic cancer. Akira Imoto, Shuichi Mitsunaga, Masafumi Ikeda Digestive Disease Week 2014 Chicago 4-6 May,2014

2. Loss of STAT3 tyrosine phosphorylation in tumor relates poor prognosis in patients with advanced pancreatic cancer.

(English Oral Sessions) 光永修一、池田公史、大野泉、清水怜、高橋秀明、奥山浩之、桑原明子、落合淳志. 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会 2014/07/17-19

3. 予後不良な膵癌患者の腫瘍細胞で高発現するサイトケラチン6は、IL-6/STAT3経路の制御を受けている (口演) 光永修一、落合淳志. 第73回日本癌学会学術集会 2014/9/26

4. S100P tumor-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer. (general poster session) Shuichi Mitsunaga, Kumiko Umemoto, Kazuo Watanabe, Hiroyuki Okuyama, Yusuke Hashimoto, Hideaki Takahashi, Izumi Ohno, Satoshi Shimizu, Atsushi Ochiai, Masafumi Ikeda. ASCO-GI2015 Gastrointestinal Cancers Symposium San Francisco January 15-17 2015

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

【国内】

1. 名称：神経浸潤抑制剤 出願番号：特願2010-515932

2. 名称：膵がん治療剤 出願番号：特願2012-517325

【国外】

1. 6162

2. 名称：神経浸潤抑制剤 出願番号：TW098118678

3. 名称：神経浸潤抑制剤 出願番号：IN8616/DELNP/2010

4. 名称：神経浸潤抑制剤 出願番号：CA2728243

5. 名称：神経浸潤抑制剤 出願番号：SI201008952-2

6. 名称：神経浸潤抑制剤 出願番号：CN200980131148.6

7. 名称：神経浸潤抑制剤 出願番号：EP09758415.5

8. 名称：膵がん治療剤 出願番号：US13/700594

名称：膵がん治療剤 出願番号：EP1178674

9. 名称：神経浸潤抑制剤 出願番号：US12/996162

10. 名称：神経浸潤抑制剤 出願番号：TW098118678

11. 名称：神経浸潤抑制剤 出願番号：IN8616/DELNP/2010

12. 名称：神経浸潤抑制剤 出願番号：CA2728243

13. 名称：神経浸潤抑制剤 出願番号：SI201008952-2

14. 名称：神経浸潤抑制剤 出願番号：CN200980131148.6

15. 名称：神経浸潤抑制剤 出願番号：EP09758415.5

16. 名称：膵がん治療剤 出願番号：US13/700594

17. 名称：膵がん治療剤 出願番号：EP11786743

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

資料1

表1. 保存血清のある進行膵癌患者数

血清採取時期	N	%
初回治療前	195	100
1 か月後	175	89.7
3 か月後	125	64.1

表2. 保存血清のある進行胆道癌

血清採取時期	N	%
初回治療前	50	100
1 か月後	37	74.0
3 か月後	27	54.0

表 3. 保存血清のある進行膵癌患者の初回化学療法のレジメン

レジメン	N	%
GEM	93	47.7
GEM+Erlotinib	33	16.9
GEM+S-1	13	6.7
GEM+Nab-paclitaxel	2	1.0
GEM+AMG	6	3.1
GEM+OTS	6	3.1
GEM+AG490	4	2.1
GEM+TH302	2	1.0
FOLFIRINOX	17	8.7
S-1	18	9.2
S-1+LV	1	0.5

表 4. 保存血清のある進行胆道癌患者の初回化学療法のレジメン

レジメン	N	%
GEM+CDDP	40	81.6
GEM+S-1	4	8.0
GEM	2	4.0
S-1	2	4.0
GEM+CDDP+AZD6244	1	2.0
GEM+CDDP +WT-1	1	2.0

表 5. 保存血清のある進行膵癌患者の初回化学療法レジメン別の患者背景

レジメン	年齢	男性	PS0
	中央値	%	%
GEM	67.0	50.5	49.5
GEM+Erlotinib	69.0	57.6	51.5
GEM+S-1	71.0	69.2	84.6
GEM+Nab-paclitaxel	63.0	50.0	100.0
GEM+AMG	65.0	66.7	83.3
GEM+OTS	63.5	50.0	100.0
GEM+AG490	59.6	75.0	100.0
GEM+TH302	74.0	100.0	100.0
FOLFIRINOX	63.0	68.5	61.5
S-1	62.5	66.7	88.9
S-1+LV	73.0	100.0	100.0

表 6. 保存血清のある進行胆道癌患者の初回化学療法
レジメン別の患者背景

レジメン	年齢	男性	PS0
	中央値	%	%
GEM+CDDP	67.5	52.5	61.5
GEM+S-1	74.0	50.0	75.0
GEM	75.0	0.0	50.0
S-1	64.5	50.0	100.0
GEM+CDDP+AZD6244	65.0	100.0	100.0
GEM+CDDP +WT-1	74.0	100.0	100.0

膵癌、胆道癌の検出と薬物治療効果予測を可能にする血清マイクロRNA検査の臨床導入
臨床検討項目の抽出と症例蓄積

担当責任者 高橋進一郎 国立がん研究センター東病院 肝胆膵外科 病棟医長

研究要旨：現在、我々が開発、製品化した膵癌胆道癌検出マーカーを膵癌胆道癌術後の早期再発診断に応用可能かを検証するために臨床試験を計画中である。新規マーカーにより早期再発例の予測が可能となれば膵癌・胆道癌患者の治療に当たりより適切な選択が可能となる。本年度において我々は膵癌、胆道癌マーカー(miRpanel®膵臓・胆道miRNA検査キット)を用いて、外科的に切除された膵癌、胆道癌患者の存在診断における再現性を確認し、予後予測に対する有用性を示し、臨床導入の可能性を検討するための症例及び臨床情報の収集を行った。

(倫理面への配慮)

A. 研究目的

本年度の研究班全体の研究目的は製品化された、膵癌、胆道癌マーカーを用いて、外科的に切除された膵癌、胆道癌患者における再現性を確認し、予後予測に対する有用性を示し、臨床導入の可能性を検討することである。その中で我々は術前血清がTissue Bankに保存されている症例における膵腫瘍、胆道腫瘍の臨床病理所見を収集し、本年度の研究における最も重要な基礎情報を提供し、来年度以降の前向き研究を行う際に必要な基礎情報を収集した。

B. 研究方法

2009年1月-2011年3月までに、国立がん研究センター東病院で外科切除が施行され、術前血清がTissue Bankに保存されている症例を検索し臨床病理所見を収集し、膵癌、胆道癌、膵管内乳頭状腫瘍において比較検討した。

ヘルシンキ宣言および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って本研究を実施す

る。研究について国立がん研究センター研究倫理審査委員会に申請し理事長より承認を得た(研究課題番号 2010-096)。また、本研究は検査試料、生検組織、摘出標本などの保管試料とそれに関わる診療情報などの医学研究への利用について同意が得られている症例を対象として行い、研究概要は国立がん研究センターホームページに公開した。

C. 研究結果

Tissue Bankに術前血清が保存されている通常型膵癌は 73症例であり、そのうち 28症例は術前に放射線化学療法が施行されていた。再発と予後の検討は無治療症例 45症例において検討

