

固形がんの再発転移においてコンパニオン診断マーカーとなる CCL2 に関する研究

研究責任者 森 正樹 大阪大学大学院 消化器外科 教授

研究要旨

癌細胞の転移再発は癌細胞のみならず、宿主側の細胞の幫助によるところが大きく、癌-宿主細胞間の共役関係を標的に据えた治療あるいは再発の予防が希求されている。われわれは、乳癌再発患者の宿主細胞由来の血漿中蛋白 MCP-1/CCL2 が、癌細胞の浸潤・血管新生・転移を促進することを明らかにした。乳癌症例の非再発 100 例にくらべて再発陽性 100 例の血漿中において CCL2 は有意に高値であった。本研究について膵癌症例は集積中であるが、既に集積を終えている大腸癌 80 例の経時的変化における有用性を検証した。その結果、大腸癌の 8 例の転移再発例における癌 niche の存在が示唆され、またそれが維持・継続されている症例において再発が生じるものであることが示された。

A. 研究目的

膵癌症例において 3 - オキシゲルミルプロピオン酸重合体の有用性を明らかにすることを本研究のプライマリエンドポイントしておくが、投与対象症例の選定のためのコンパニオン診断マーカーの存在は極めて重要である。

われわれは膵癌症例の血液サンプルについては倫理委員会に申請をしているが、既に集積を終えている大腸癌 80 症例の経時的サンプルを用いて CCL2 の発現と術再発との関係について明らかにする。

B. 研究方法

大腸癌初回根治術を行った stage 、 、 のうち、本研究に同意を得られた 80 例を対象とした。術前、術後 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、1 年、2 年に CCL2 を測定し、臨床病理学的因子および臨床経過との関連について解析を行った。手術療法および術後補助化学療法、術後サーベイランスは大腸癌治療ガイドラインに沿って施行した

C. 研究結果

1) 臨床病期と CCL2

M:F=47:33 平均年齢 64.0 歳 術後観察期間中央値 360.5 日(25 ~ 919) stage : a: b: =31:23:17:9 例 各 stage の術前 CCL2 平均値は stage : a: b: =137.4:153.8:132.8:136.8 (pg/ml) (n.s)で、年齢、性別、肉眼型、腫瘍径、組織型、深達度、脈管侵襲・リンパ節転移・他臓器転移の有無、腫瘍マーカー(CEA,Ca19-9)との間に相関は認めなかった。

2) 再発予測因子としての CCL2

CCL2 は術前：術後 1 ヶ月：3 ヶ月：6 ヶ月：1 年=141.1:192.1:219.1:214.9:196.7(pg/ml) と、術後 3 ヶ月まで緩やかに上昇し 6 ヶ月から陰転化していた。この推移は stage 毎でも同じであったが、再発例 8 例の内、他院フォローとなり測定できなかった 1 例と再発確認時の結果が未着の 1 例を除いた 6 例で、再発確認時まで上昇もしくは再上昇していた。

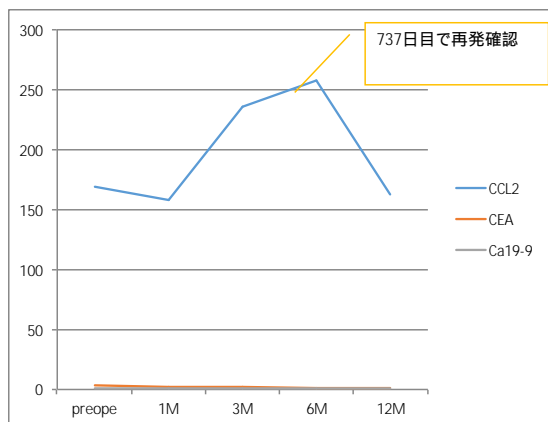


図) 術後 CEA, CA19-9 では検出できなかったが、CCL2 で再発を鋭敏に検出しえた 1 例。

D. 考察

CCL2 はケモカインの一種であり、経時的推移は手術治療の影響を反映しているものと思われた。再発例では、非再発例と明らかに異なる推移を示し、再発予測マーカーとして期待される。今後、測定タイミングを見直し、さらに検討を重ね報告する。CCL2 の発現由来は宿主側であり、術後なんらかの理由で常に CCL2 が過剰に発現している状況下としては、すなわち、cancer niche が形成されようとしている状態が保たれている症例では高頻度に転移再発が生じていることが推察される。

E. 結論

膵癌症例における CCL2 の発現推移を観察する前に、大腸がん 80 例の経時的観察で解析を終えた。感度・特異度の高いバイオマーカーとしての有用性を明らかにすることはなかったが、転移再発例における癌 niche の存在が示唆され、またそれが継続されている症例において再発が生じるものであることが予測された。

今後の膵がん前臨床試験および臨床検体における発現解析が待たれるところである。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

G-1. 論文発表

1. Hamabe A., Konno M., Tanuma N., Shima H., Tsunekuni K., Kawamoto K., Nishida N., Koseki J., Mimori K., Gotoh N., Yamamoto H., Doki Y., Mori M., Ishii H. Role of pyruvate kinase M2 in transcriptional regulation leading to epithelial-mesenchymal transition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111(43):15526-31.
2. Watanabe M., Miyata H., Gotoh M., Baba H., Kimura W., Tomita N., Nakagoe T., Shimada M., Kitagawa Y., Sugihara K., Mori M. Total gastrectomy risk model: data from 20,011 Japanese patients in a nationwide internet-based database. *Ann Surg* 2014; 260(6):1034-9.
3. Takeuchi H., Miyata H., Gotoh M., Kitagawa Y., Baba H., Kimura W., Tomita N., Nakagoe T., Shimada M., Sugihara K., Mori M. A risk model for esophagectomy using data of 5354 patients included in a Japanese nationwide web-based database. *Ann Surg* 2014; 260(2):259-66.