



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

MYC Upregulation Is a Useful Biomarker for
Preoperative Neoadjuvant Chemotherapy
Combined With Anti-EGFR in Liver Metastasis
from Colorectal Cancer

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2021-11-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 加藤, 充純 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/81576

氏名（本籍）	加藤 充純	（愛知県）
学位の種類	博士（医学）	
学位授与番号	乙第1507号	
学位授与日付	令和3年3月17日	
学位授与要件	学位規則第4条第2項該当	
学位論文題目	MYC Up-regulation Is a Useful Biomarker for Preoperative Neoadjuvant Chemotherapy Combined With Anti-EGFR in Liver Metastasis from Colorectal Cancer	
審査委員	（主査）教授	大沢 匡毅
	（副査）教授	松尾 政之
		教授 道上 知美

論文内容の要旨

【目的、緒言】

近年、大腸癌に対する化学療法は著しく進歩を遂げ、切除不能・再発大腸癌であっても median survival time (MST)が30か月を超えるようになった。また、有効な分子標的薬剤が登場し、従来では切除不能であった大腸癌が conversion therapy によって根治切除することも可能になった。転移を伴う大腸癌患者の予後の向上を図るためには、外科的治療による介入が重要であり、特に、高頻度で起こる肝転移については、予め転移の可能性を予測し外科的治療戦略を立てることが必要とされる。近年では抗 EGFR 抗体薬、抗 VEGF 抗体薬などの分子標的薬剤と FOLFOX, FOLFIRI といった抗癌剤レジメンの併用によって Early tumor shrinkage (ETS)に至る症例が増え、より早期に外科治療による介入を行える可能性が増してきた。しかし、現状では、このような治療法の有用性を予測するバイオマーカーは RAS 遺伝子以外に存在せず、更なるマーカーを同定し、より正確に的確な治療法を選択できるようにすることが望まれている。そこで、本研究では、肝転移を有する大腸癌について、化学療法の効果を予測するためのマーカーの探索を行なった。

【対象と方法】

2010年-2016年の間に岐阜大学医学部附属病院にて、分子標的薬（抗 EGFR 抗体薬、または抗 VEGF 抗体薬）を含む化学療法（6-8 コース）施行後肝切除を行った大腸癌患者、および化学療法未施行で肝切除を行った大腸癌患者から採取した癌組織標本を用いて以下の検討を行った。

1. 臨床画像および病理組織学的評価

外科治療単独切除腫瘍巣、および分子標的薬を含む術前補助化学療法を施行した肝転移腫瘍巣について RECIST 分類による画像評価、および病理組織学的 Grade 評価を行った。

2. 原発巣および肝転移巣における intratumor heterogeneity の評価

原発巣および肝転移巣の分化度の相違を比較するために、それぞれの癌組織から調製した組織切片標本について intratumor heterogeneity（組織型の不均一性）を指標にスコア化することで、原発巣、転移巣における薬剤効果と intratumor heterogeneity の程度の比較検討を行なった。

3. RT2 Profiler-PCR array を用いた癌薬剤耐性関連遺伝子の網羅的解析

(1)無治療・外科治療切除単独群(n=3), (2)5-FU+オキサリプラチン+抗 EGFR 抗体薬群(n=3), (3)5-FU+オキサリプラチン+抗 VEGF 抗体薬群(n=3), の患者から得た癌組織からトータル RNA を抽出した。得られた RNA を用いて qRT-PCR を行い、癌薬剤耐性に関連する 84 種類の遺伝子 (Qiagen 社 RT2 Profiler-PCR array を用いた) について発現量の比較解析を行なった。

【結果】

1. CT 画像診断を行ったところ、抗 EGFR 抗体薬併用群の肝転移巣については全例で縮小が認められ、病理組織学的評価は Grade1a/3/1b であった。同様に、抗 VEGF 抗体薬併用群についても全例で肝転移巣の縮小が認められ、病理組織学的評価は Grade3/1a/3 であった。しかし RECIST 評価と Grade 評価との間に統計的に有意な相関性は認めなかった。
2. 外科治療単独群における原発巣および肝転移巣に比べて、術前化学療法単独群における転移巣の intratumor heterogeneity は減少していた。同様に分子標的薬剤別における intratumor heterogeneity もそれぞれ減少を認めた。しかし各群間において統計的な有意差は認められなかった。
3. 癌薬剤耐性遺伝子に関する RT2 Profiler-PCR array を用いて遺伝子発現解析を行なったところ、外科治療単独群と比較して抗 EGFR 抗体薬併用群では *ABCC5*, *AP1S1*, *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDK4*, *CDKN1B*, *CLPTM1L*, *ERBB3*, *GSK3A*, *HIF1A*, *IGF1R*, *IGF2R*, *MSH2*, *MYC*, *NFKB1B*, *NFKBIE*, *RXRA*, *TOP2A*, *TOP2B*, *UGCG* について発現量が高値であった。また、*BCL2*, *CY2C8*, *CYP2E1*, *CYP3A5*, *ERBB4*, *RARA* は 2 倍以上の発現量の差を認めたが 2 群間に統計的有意差はなかった。また、外科治療単独群と比較して抗 VEGF 抗体薬併用群では、*ABCC3*, *AP1S1*, *ARNT*, *BCL2*, *BRCA2*, *CDK2*, *CDKN2A*, *CDKN2D*, *CLPTM1L*, *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP2E1*, *CYP3A5*, *ERBB2*, *ERBB3*, *ESR1*, *ESR2*, *GSK3A*, *IGF2R*, *MVP*, *NFKB1*, *NFKBIE*, *RARA*, *RELB*, *RXRA*, *RXRB*, *SOD1*, *TPMT*, *UGCG*, *XPA* について発現量が高値であった。特に *ABCC3*, *BCL2*, *CDKN2A*, *CYP1A1*, *CYP3A5*, *ESR1*, *ESR2*, *XPA* については統計的有意差を持って 2 倍以上の発現量の差が認められた。抗 VEGF 抗体薬併用群と比較して抗 EGFR 抗体薬併用群では、*CYP2B6* と *MYC* が高い発現量を示したが、統計的有意差を持って 2 倍以上の発現量の差を示したのは *MYC* のみであった。

【考察】

本研究では、分子標的薬剤の有効性を予測するためのマーカーを検索するために癌薬剤耐性に関連する網羅的遺伝子解析を行ったところ、多数の遺伝子について発現量に違いがあることを確認した。中でも *MYC* の発現量は、抗 VEGF 抗体薬併用群と比較した場合、抗 EGFR 抗体薬併用群において統計的有意差を持って高値であった。*MYC* は転写因子をコードする遺伝子であり、調節遺伝子かつ癌原遺伝子である。多くの癌腫で遺伝子増幅、過剰発現がみられ、癌化に関与している。大腸癌に対する *MYC* 発現の意義は不明な点も多いが、*MYC* の発現上昇と抗 EGFR 薬の殺細胞効果との関連性が推測される。

【結論】

切除不能・再発大腸癌の組織における *MYC* 遺伝子の発現量の増加は、5-FU+オキサリプラチンと抗 EGFR 抗体薬併用療法を選択するための有用なバイオマーカーとなる可能性がある。従来の効果予測因子である *RAS* に *MYC* を加えることで、更なる個別化治療の開発に寄与することが考えられる。

論文審査の結果の要旨

申請者 加藤 充純は、大腸癌患者に対する化学療法の効果を事前に予測するためのマーカー分子を探索し、5-FU+オキサリプラチン+抗 EGFR 抗体薬の組み合わせによる治療に対し奏効を示した大腸癌組織では *MYC* 遺伝子が高い発現量を示すことを見出した。この結果から、*MYC* 遺伝子が大腸癌に対する治療法の有用性を予測するためのバイオマーカーになる可能性が示された。本研究の成果は大腸癌に対するプレジジョンメディシンの実現化に寄与するものであり、今後の臨床腫瘍学の発展に少なからず貢献するものと認める。

[主論文公表誌]

Takazumi Kato, Nobuhisa Matsushashi, Hiroyuki Tomita, Takao Takahashi, Yoshinori Iwata, Masahiro Fukada, Itaru Yasufuku, Tomonari Suetsugu, Takeharu Imai, Ryutaro Mori, Hisashi Imai, Yoshihiro Tanaka, Naoki Okumura, Akira Hara, Kazuhiro Yoshida: MYC Up-regulation Is a Useful Biomarker for Preoperative Neoadjuvant Chemotherapy Combined With Anti-EGFR in Liver Metastasis from Colorectal Cancer
in vivo 35, 203-213 (2021) doi:10.21873/in vivo.12249