

研究機関名：東北大学

受付番号：	2012-1-402
研究課題名	大腸癌肝転移巣における抗癌剤効果規定因子に関する研究
研究期間	西暦 2012 年 11 月～西暦 2014 年 3 月
対象材料	<input checked="" type="checkbox"/> 病理材料 (対象臓器名 大腸癌肝転移巣) <input type="checkbox"/> 生検材料 (対象臓器名) <input type="checkbox"/> 血液材料 <input type="checkbox"/> 遊離細胞 <input type="checkbox"/> その他 ()
上記材料の採取期間	西暦 2007 年 11 月～ 2011 年 12 月
意義、目的	<p>切除不能大腸癌を対象とした二次治療における IRIS 療法 (S-1/CPT-11 併用療法) を標準療法の 1 つである FOLFIRI 療法と比較した第Ⅲ相試験 (FIRIS 試験) の結果、FOLFIRI と IRIS (CPT-11/S-1) の無増悪生存期間に差がないことが証明された。この試験で、前治療としてオキサリプラチン (L-OHP) を含む治療を受けたグループでは IRIS が FOLFIRI に比べて生存期間を有意に延長していたことが分かった。L-OHP を含む治療を受けた症例に対する IRIS の有効性を示す分子生物学的なメカニズムを検討するために、公開データベースを利用してヒト腫瘍細胞 60 株の L-OHP に対する感受性並びにマイクロアレイによる遺伝子発現との関連を検討したところ、プラチナ系抗癌剤の耐性因子である ERCC1 mRNA 量および 5-FU の分解酵素である dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) mRNA は、L-OHP 低感受性株においては高感受性株と比較して共に高いことを見出した。この知見を検証するために、熊本大学の大腸癌肝転移手術摘出病理標本を試料として、ERCC1 および DPD の発現を検討したところ、切除前に L-OHP を含む治療がなかった 21 例に比べ、L-OHP を含む治療があった 24 例では ERCC1 と DPD の発現量が mRNA・タンパクともに有意に高いことを認めた。本知見は、L-OHP を含む治療を受けた症例の肝転移巣では ERCC1 と DPD の発現が共に高いので、L-OHP を CPT-11 に、5-FU を DIF 製剤である TS-1 に置き換えた IRIS が有用であることを理論的に支持するものである。しかしながら、単一施設に限られた症例数による結果であるので、多施設・多症例における再現性を確認する必要がある。また ERCC1 と DPD の発現量が関連していたメカニズムとして、各遺伝子のプロモーター領域のメチル化が原因となっているという仮説についても合わせて検証することを目的とする。</p>
方法	<ol style="list-style-type: none"> 1. DTP 法により腫瘍組織中の 7 種の遺伝子発現量、すなわち ERCC1、DPD、Topo1、TS、TP、VEGF および EGFR の mRNA 量を測定する。 2. 免疫染色にて DPD および ERCC1 のタンパク発現量を評価
問い合わせ・苦情等の窓口	<p>片寄 友 (かたよせ ゆう) 〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1 東北大学大学院医学系研究科 統合がん治療外科学講座 東北大学病院 肝胆膵外科</p>