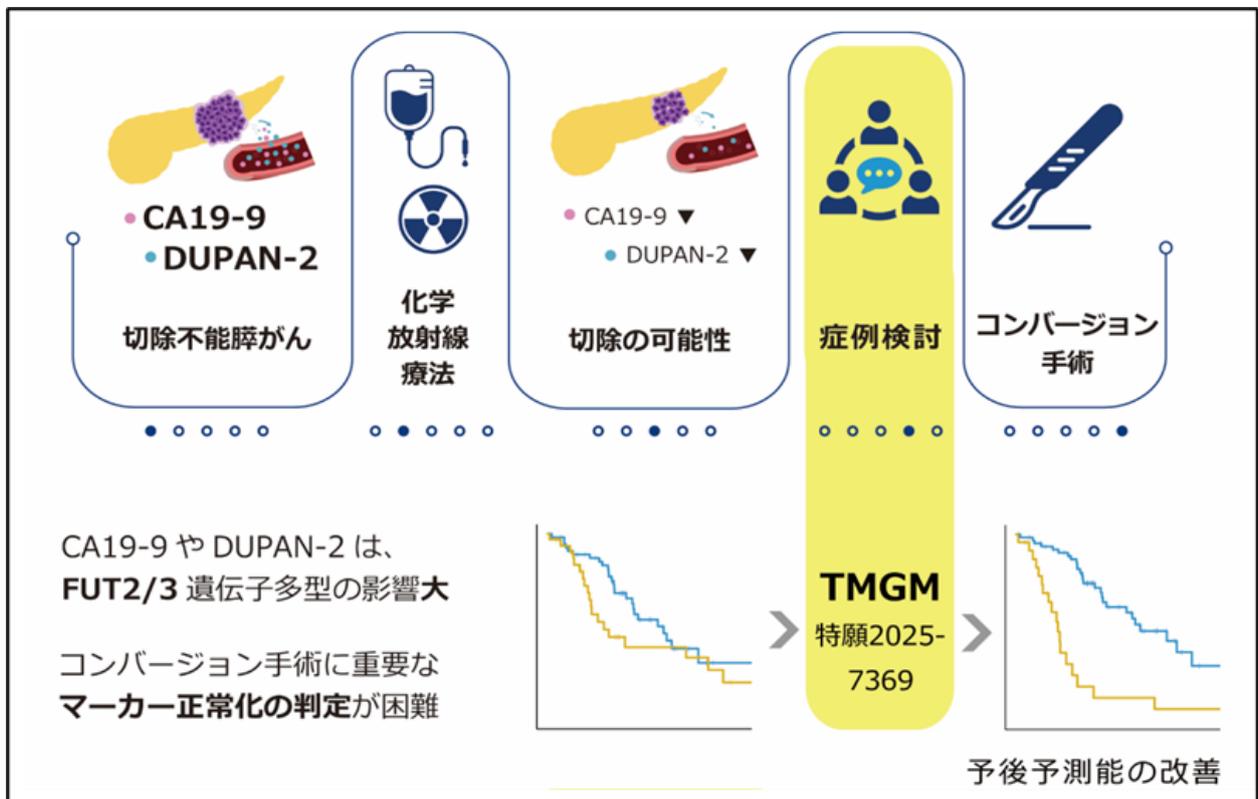


腫瘍マーカー遺伝子モデルの開発 ～進行すい臓がん患者に適切な手術の指標を～

【本研究のポイント】

- ・ 膵臓がんは進行した状態で診断されることが多く、生存率の低いがんのひとつです。
- ・ 治療には、抗がん剤や放射線治療に加えて、適切な時期に手術することが重要です。
- ・ 手術の可否の判断には腫瘍マーカーが参考になりますが、その個人差が課題でした。
- ・ 腫瘍マーカーと遺伝子タイプの組み合わせがよい指標となり得ることを発見しました。



【研究概要】

名古屋大学医学部附属病院 消化器・腫瘍外科の田中晴祥 助教、富山大学医学薬学教育部生命・臨床医学専攻の酒井彩乃 大学院生、名古屋医療センター 外科の末永雅也 医長、富山大学学術研究部医学系 消化器・腫瘍・総合外科の藤井努 教授、名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍外科学の江畑智希 教授、名古屋医療センターの小寺泰弘 院長(研究当時 名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学 教授)らの研究グループは、進行すい臓がんに適応しうる新たな予後指標モデルを開発しました。

すい臓がんは進行した状態で診断されることが多く、生存率の低いがんのひとつです。この治療には、抗がん剤や放射線治療に加え、適切な時期に手術すること(集学的治療)が重要です。適切な手術のタイミングや手術の可否の判断には、CA19-9^{*1}やDUPAN-2^{*2}といった腫瘍マーカーの推移が参考になりますが、個人差があるため評価が困難になることが課題となっていました。

今回の研究では、FUT2遺伝子^{*3}とFUT3遺伝子^{*4}のタイプと、腫瘍マーカーの値との関係に着目し、術前の抗がん剤や放射線治療による変化を遺伝子タイプ別に解析しました。すると、CA19-9とDUPAN-2は、病気の重さ(切除可能性分類^{*5})よりも、FUT2/3のタイプごとの腫瘍マーカー差の方が明瞭でした。

そこで、診断時には切除できないと診断されたものの、治療によって手術が可能となった患者さん向けに、CA19-9・DUPAN-2・FUT2/3タイプを組み合わせた新たな予後指標(遺伝子腫瘍マーカーモデル)を開発しました。一般的なマーカーの正常値だけに頼った指標と比較して、本モデルの生存率の予測性能は明らかに優れており、より正確な生存率を予測し得たことを発見しました。

本研究により、今後はこの遺伝子腫瘍マーカーモデルに沿って、手術をするかを判断することで、メリットの少ない手術を回避できることや、「手術できない」と見過ごされてきた患者さんの一部に手術を提案できることが期待されます。

本研究成果は、2025年4月29日付(日本時間4月29日9時)英国科学誌『British Journal of Surgery』に掲載されます。

1. 背景

すい臓がんは進行した状態で診断されることが多く、予後の悪いがん種のひとつです。手術ができるかどうか(切除可能性分類)をもとに治療方針が立てられますが、手術ができないところまで進行していることもしばしばです。しかし近ごろは、新たな抗がん剤の登場や、放射線療法、手術療法との組み合わせ(集学的治療)の開発によって、少しずつ治療成績が向上しています。

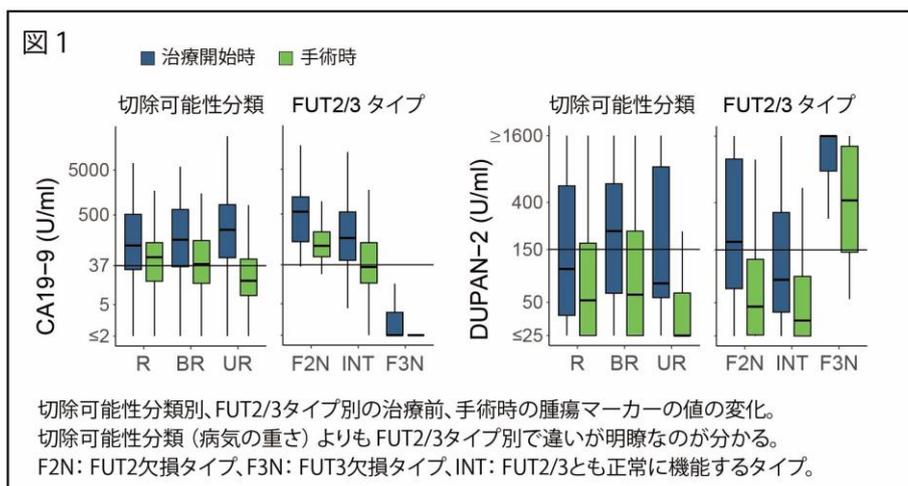
この集学的治療のなかでも、手術療法は、一度の処置で肉眼的にがんを取り去ることのできる強力な治療法ですが、全身への負担も大きく、手術の前後はそれ以外の治療ができないため、治療の「決め手」として適切なタイミングで行うことが重要と考えられています。手術の可否や、その適切なタイミングの判断には、CTなどの画像検査に加えて、CA19-9やDUPAN-2といった腫瘍マーカーの推移が参考となります。しかし、手術に

よるメリットが十分見込めるかどうかや、その適切な時期については明確な指標はなく、すい臓がん治療を専門とする医師同士の話し合いによって、より適切な方針が検討されます。しかし、CA19-9やDUPAN-2といった腫瘍マーカーの値には個人差があるため、これらの評価がしばしば困難になることが課題となっていました。

そこで、田中助教を中心とした研究グループは、FUT2遺伝子およびFUT3遺伝子のタイプ別に、これらの腫瘍マーカー値の個人差があることに着目し、手術の可否およびそのタイミングを判定する指標の開発を試みました。

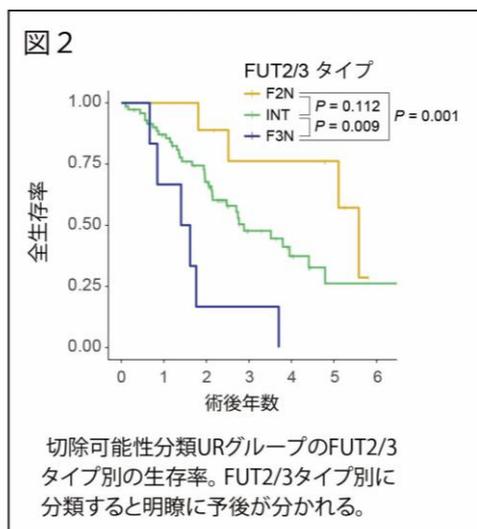
2. 研究成果

術前に抗がん剤や放射線治療の後に手術を受けたすい臓がん患者さんのDNAを増幅させて蛍光標識することで、345人中、341人の患者さんのFUT2/3タイプの判別に成功しました。まずは切除可能性分類ごとに腫瘍マ



ーカーの推移をみると、意外にもCA19-9やDUPAN-2は切除可能性分類による差は軽度でした。いっぽうで、FUT2/3タイプごとに腫瘍マーカーの推移をみると、明らかな差がありました(図1)。

つづいて、診断時には切除ができない（切除可能性分類ではUR）と診断されたものの、治療がよく効いて手術を行うことができた88人の患者さんに着目してFUT2/3タイプごとに予後を解析しました。すると、FUT2-欠損^{*6}やFUT3-欠損^{*7}といったマイナーなタイプの患者さんは全体の約3割で、メジャーなタイプの患者さんとは生存率が大きく異なることが分かりました(図2)。



以上の結果から、田中助教の研究グループは「普段、手術のタイミングを判断する時には、CA19-9やDUPAN-2を参考にするが、実はこのマイナーなタイプの患者さんに対しては、この評価が適切にできていないのではないかと考えました。そして、FUT2/3タイプを加味し、腫瘍マーカー遺伝子指標(tumor marker gene model, TMGM と略)をつくりました(図3)。これをURの患者さんにあてはめると、これまでの一般的な腫瘍マーカーの正常値を参考にした指標に比べて、TMGMは

明らかに予後予測能力が優れていることが分かりました(図4)。以上から、従来のように腫瘍マーカーのみに頼った指標では、メリットの少ない手術を行っていた可能性や、手術をするメリットが出てきたのに、「腫瘍マーカーが下がり切っていないので、(まだ今は)手術できない」と見過ごされてきた患者さんが潜在的にいた可能性が示唆されました。

3. 今後の展開

今後、抗がん剤や放射線で治療中のすい臓がん患者さんに対して、手術が可能な判断をする際の指標のひとつとしてTMGMを利用することで、メリットの少ない手術を回避したり、「(まだ)手術できない」と見過ごされてきた患者さんに手術を提案できることが期待されます。

しかしこのTMGMを用いた適切な手術のタイミングの判断は、現時

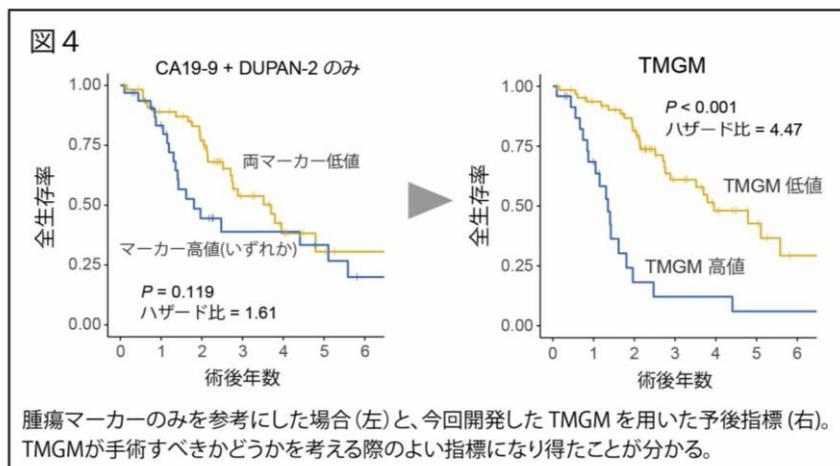
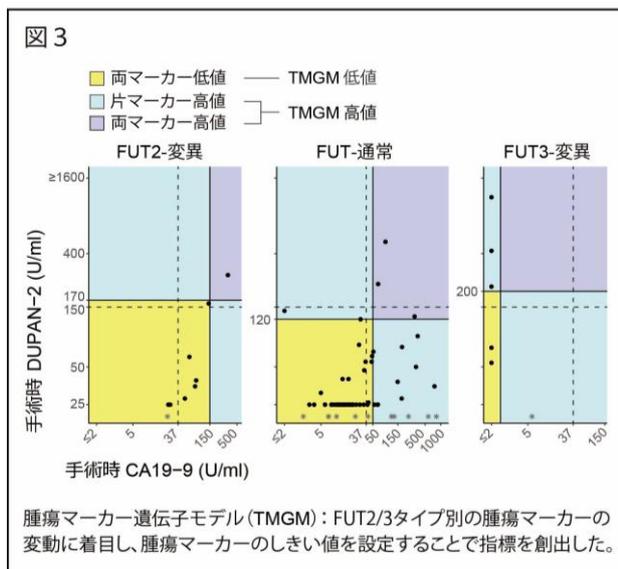
点では通常の診療で実施できません。これは、以下の2つの理由によります。

- ① 今回の研究で使用した検査薬は研究目的で製造されたものであること
- ② 後から振り返って解析をした結果(後方視的研究)であること

TMGM が有用な指標として、日常診療でひろく活用されるためには、以下の2つの課題があります。

- ① FUT2/3 遺伝子多型検査キットを開発し、薬事承認を得ること
- ② このキットを使って TMGM を多くの患者さんにあてはめてみて、実際の効果を確認すること(臨床試験といいます)。

今後は検査キットの研究開発や、TMGM の効果を実証するための臨床試験を実施してまいります。



4. 支援・謝辞

本研究は日本学術振興会 科学研究費助成事業 研究活動スタート支援 21K20799「ジェノタイプ層別化アプローチによる膵癌化学療法病勢評価の最適化」、同 若手研究 22K15578「FUT3-null 個体特異的糖鎖抗原マーカーの同定と進行膵癌予後予測モデルの開発」、令和6年度 膵臓病研究財団 膵臓病研究奨励賞「FUT2/3 遺伝子型判定による膵癌治療効果判定の個別最適化と高精度予後予測モデルの開発と検証 (GEMINI-PC)」、公益信託 素友会外科医学研究振興基金「術前治療膵癌患者に対する遺伝子型層別化アプローチをもちいた予後予測モデルの開発」の支援のもとで行われたものです。

【用語説明】

*1) CA19-9: Carbohydrate Antigen(糖鎖抗原)19-9 の略称。がんの病勢を反映する代表的な腫瘍マーカーのひとつ。ヒト大腸がん細胞株を基に作られた NS19-9 抗体を用いて測定する。

*2) DUPAN-2: CA19-9 と並び、代表的な腫瘍マーカーのひとつ。ヒトすい臓がんの細胞株を基に作られた DUPAN-2 抗体を用いて測定する。

*3) FUT2 遺伝子: フコース転換酵素の遺伝子のひとつ。血液型抗原のひとつであるルイス抗原の体液への分泌を制御する。

*4) FUT3 遺伝子: フコース転換酵素の遺伝子のひとつ。血液型のひとつであるルイス血液型を決定する。

*5) 切除可能性分類: がんによく用いられているステージ分類に加えて、初回診断時に外科的に治癒目的切除の困難さについて画像をもとに診断します。大きく、Resectable (R) 切除可能、Borderline Resectable (BR) 切除可能境界、Unresectable (UR) に分類され、これに基づいて治療方針が決定されます。

*6) FUT2-欠損(F2N): 1 対の FUT2 遺伝子がともに変異していること(ホモ変異)により FUT2 タンパクの機能が失われていること。これ自体がすい臓がんなどの特定の病気を起こしやすいわけではない。

*7) FUT3-欠損(F3N): FUT3 遺伝子のホモ変異により FUT3 タンパクの機能が失われていること。これ自体がすい臓がんなどの特定の病気を起こしやすいわけではない。

【論文情報】

雑誌名: British Journal of Surgery

論文タイトル: FUT2 and FUT3 specific normalization of DUPAN-2 and Carbohydrate Antigen 19-9 in preoperative therapy for pancreatic cancer: a multi-center retrospective study (GEMINI-PC-01)

著者: Haruyoshi Tanaka^{1,2,†}, Ayano Sakai^{2,†}, Masaya Suenaga³, Masamichi Hayashi¹, Tomohisa Otsu¹, Nobuhiko Nakagawa¹, Keisuke Kurimoto¹, Mina Fukasawa², Kazuto Shibuya², Nobuyuki Watanabe¹, Masaki Sunagawa¹, Junpei Yamaguchi¹, Takashi Mizuno¹, Toshio Kokuryo¹, Hideki Takami¹, Tomoki Ebata¹, Tsutomu Fujii², Yasuhiro

Kodera ¹

1) Department of Surgery, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

2) Department of Surgery and Science, Faculty of Medicine, Academic Assembly,
University of Toyama, Toyama, Japan

3) Department of Surgery, NHO Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan

† Contributed equally to this work

DOI: [10.1093/bjs/znaf049](https://doi.org/10.1093/bjs/znaf049)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Bri_250430en.pdf