

論 文 要 旨

**A clinical trial of somatic and germline analyses
for healthy longevity in a postoperative cancer patient**

術後癌患者における健康寿命を目的として
体細胞変異や生殖細胞変異を解析する臨床試験

林 直樹

【序論及び目的】

近年の分子標的薬の開発を含め、治療の進歩に伴って癌患者の治療成績は向上してきているが、十分な治療効果を得られないことや治療に伴う有害事象の管理に難渋することはしばしば経験される。九州大学病院別府病院では yahoo 株式会社と共同し、術後癌患者における切除癌原発巣の体細胞変異や患者自身の生殖細胞変異を解析することで健康寿命を改善し得るか検討する観察研究を開始している。

直腸癌の診断で、腹腔鏡下低位前方切除術および D3 リンパ節郭清を施行された。術後 6 ヶ月で単発の肝転移再発を指摘された。KRAS 変異型と診断されていたため、カペシタビン、オキサリプラチン、ベバシズマブの併用療法を 4 サイクル、カペシタビン単剤療法 1 サイクルの後、肝転移巣切除術を施行され、組織学的に完全奏効であることが確認された。化学療法中の有害事象として、軽度の末梢神経障害と血球減少がみられた他、治療介入が必要な高血圧を発症していた。本研究は、本邦で第一号症例として、術後に肝転移再発を来した本症例を解析し、検討を加えた。

【材料及び方法】

1. 患者の唾液を採取して一塩基多型(SNP)を解析、yahoo 株式会社で保有する日本人 1 万人の SNP データに基づいて次の 3 点について検討した。
 - ① 患者の体質に関する SNP が実際に合致するかについて
 - ② 薬物代謝に関する SNP と患者に観察された有害事象の関連について
 - ③ 疾患発症リスクに関する SNP について
2. 原発巣の組織から DNA を抽出し、Whole Exome Sequencing を行った。検出される変異のうち、正常組織にはみられにくく、かつ、癌細胞においてドライバーとして機能し得る有意な変異を抽出し、有効と考えられる分子標的薬について検討した。

【結 果】

1. ①体質に関する SNP145 項目中、評価対象となったのは 59 項目で、そのうち患者本人に合致すると判断したものは 40 項目(67.8%)であった。
 - ②患者に使用された薬物の代謝酵素(CYP2C9)や薬物トランスポーター(SLC22A1)に関連する SNP はいずれも一般的にみられるものであった。

③疾患発症の高リスク(risk rate \geq 1.2)に 10 疾患、平均リスク(risk rate=0.80~1.19)に 38 疾患、低リスクに 9 疾患が該当した。実際に発症しているものは高リスクでは『加齢黄斑変性』と『末梢動脈疾患』、平均リスクでは『大腸癌』、低リスクでは 1 つもみられなかった。『加齢黄斑変性』については risk rate が 2.89 と高い SNP を有していた。

2. 検出された変異のうち、有意な変異は 129 変異で、癌との関連が深い変異かつシグナル伝達経路に関わる変異として BRAF(N581S)、PIK3CA(K11E と H1047R)、SMAD4(R361C)が挙げられた。今回の解析で KRAS 変異は検出されなかった。

【結論及び考察】

本症例の経過を考慮すると、risk rate の高い SNP 有する場合は特に注意して経過をみる必要があり、平均的な発症リスクの疾患は一般的な検診でよいと考えられたが、体質に関する SNP と併せて、今後の症例データ集積が重要と考えられた。

カペシタビンやオキサリプラチンの薬物代謝に関係する SNP は一般的なものであり、末梢神経障害は軽微であったが、末梢動脈疾患に関係する SNP を背景にベバシズマブによる高血圧発症は生じやすかったと考えられ、SNP 解析による有害事象の予測は意義があると考えられた。

今回検出された BRAF、PIK3CA、SMAD4 の変異は、いずれもシグナル伝達経路を活性化し得る変異であり、それぞれ BRAF 阻害薬や MEK 阻害薬、mTOR 阻害薬、CDK 阻害薬が治療薬として有効である可能性があると考えられた。また、PIK3CA が関与する PI3K/AKT/mTOR 経路が活性化されると VEGF の産生が増加することから、今回使用されたベバシズマブは有効であったと考えられた。

今後もさらなる日本人についての基礎データや診療情報を集積することが、術後患者一人一人に適した治療・経過観察体制を提供することに寄与すると考えられた。

(Surgery Today Vol.49, Issue 9 2019 年 掲載<電子出版は 2019 年 3 月 6 日>)