

進行再発大腸癌におけるがん関連遺伝子異常と  
PD-L1, PD-L2 発現, MSI の関連を検討する多施設共同研究  
GI-screen 2013-01-CRC 付随研究 01

## 研究概要

**研究対象：**進行再発大腸癌における KRAS minor, BRAF, NRAS, PIK3CA などのがん関連遺伝子変異の多施設共同研究 GI screen 2013-01-CRC に参加され、情報の二次利用と検体の二次利用のどちらにも同意された方を対象としています。本研究ではすでに採取された切除不能・進行再発大腸がんの手術標本もしくは生検組織と腫瘍組織から抽出した DNA を対象とします。

### 1. 研究の意義

すでに実施中の GI-screen 2013-01-CRC においては、切除不能進行再発大腸がんと診断された方 853 名における KRAS minor, BRAF, NRAS, PIK3CA などのがん関連遺伝子異常の種類や頻度を調べ、また各遺伝子異常の有無と病理学的な特徴などの関連を検討することを目的として研究が進行しています。各種の遺伝子異常を標的とした新しい治療法が開発されつつあり、その点で今後の新薬開発のために意義のある結果が出せることが期待されています。一方で、最近、がん免疫療法の進歩が著しく、特にがん細胞に対するリンパ球の攻撃を高める免疫チェックポイント阻害剤という薬剤が複数開発されています。代表的なものは、抗 programmed death 1 (PD-1) 抗体であり、すでに悪性黒色腫や肺がんにおいて顕著な生存延長効果が示されており、消化管がんに対してもその有効性が期待されています。特に各がん腫において、PD-1 と関連する分子である PDL-1 や PDL-2 とその有効性の関連が検討されていたり、大腸がんでは 13 名の方の検討から、DNA の中で同じ塩基が繰り返されている部分（マイクロサテライト）に起こった誤りがもとどおりに修復されず、繰り返し部分が短くなったり、逆に長くなったりするマイクロサテライト不安定性 (MSI) が高い (陽性) 方に、免疫チェックポイント阻害剤が効きやすい可能性が示唆されています。今回の GI-screen 2013-01-CRC 付随研究 01 では、GI-screen 2013-01-CRC において収集した再発大腸がんの手術標本もしくは生検組織と腫瘍組織から抽出した DNA を対象として、PD-L1 や PD-L2 の状態を調べたり、MSI 検査を行うことにより、本邦の大腸がんの患者さんにどのくらいの頻度でこれらの発現や異常が認められるかということを明らかにし、今後の治療開発に役立てることが期待されます。なお、MSI 陽性は、一般的な大腸がんの方に確認される場合もありますが、リンチ症候群という遺伝性の大腸がんにも認められることがあり、その可能性を知るために行う補助的な検査としても利用されています。MSI が認められた場合に、リンチ症候群と診断される可能性

は 20～50%程度と考えられます。リンチ症候群は比較的若い年齢で、大腸や子宮、胃などさまざまな臓器にがんができる疾患であり、患者さんのお子さんやご兄弟（姉妹）に 50%の確率で同じ体質が受け継がれます。リンチ症候群と確定するためには原因となる遺伝子の遺伝子診断を行う必要があります。今回の研究はリンチ症候群を見つけることが主な目的ではありませんが、MSI が高い（陽性）の場合には、改めて遺伝子診断に関する説明の時間をもうけますので、説明を聞いたうえで遺伝子診断を受けるかどうかを決めてください。なお、リンチ症候群の場合には、ご本人だけでなく、ご家族もこの病気の可能性を知り、定期的ながんの検査を受けることが、がんの早期発見・早期治療に役立つと考えられます。

## 2. 目的

切除不能・進行再発大腸がんのがん関連遺伝子異常のプロファイリングを行う研究である GI-screen 2013-01-CRC における残余検体を用いた付随研究として、腫瘍組織における PD-L1 と PD-L2 の発現と MSI を検討することです。

## 3. 方法

本研究は、採取された手術標本もしくは生検組織と、これらの腫瘍組織から抽出した DNA と呼ばれる遺伝子を解析します。すでに GI-screen 2013-01-CRC にて収集している検体を利用しますので検体を新たに採取することはありません。PD-L1 と PD-L2 の発現は米国の QualTek 社と Clariant 社（現 NeoGenomics 社）で実施され、また MSI の検討は株式会社ファルコバイオシステムズで行われます。この研究は、研究許可日から 2022 年 3 月末までの予定です。

## 4. 研究に用いる試料・情報の種類

本研究では、以下の情報と試料を用います。

情報：研究登録番号、カルテ番号、生年月日、イニシャル、組織検体の採取日・採取方法・採取部位・病理分類・提出試料の種類等

試料：過去に診断あるいは手術の際に採取したがん組織標本等

## 5. 外部への試料・情報の提供・公表

試料の提供：

本研究で用いる試料は、MSI 検査の実施のために株式会社ファルコバイオシステムズ（〒613-0036 京都府久世郡久御山町田井西荒見 17-1）に、PD-L1 検査の実施のために QualTek 社（住所 300 Pheasant Run, Newtown, PA 18940, USA）に、PD-L2 検査の実施のために Clariant 社（現 NeoGenomics 社、住所 NeoGenomics Laboratories 31 Columbia Aliso Viejo, CA 92656 USA）に航

空便および陸送にて送付されます。その際、試料には研究用に割り振られた登録番号(対応表は、当センターの研究責任者が保管・管理します。)を付けて送付します。

情報の提供：

本研究で収集する情報(データ)は、特定の関係者以外がアクセスできない状態で行ない、研究事務局に開示されます。各検査の結果は担当医と研究事務局へ報告されます。いずれも、研究用に割り振られた登録番号を付けて送付され、対応表は当センターの研究責任者が保管・管理します。あなたの名前や個人を識別できるような情報が使用されることはありません。診断薬や治療薬の承認申請のために担当の公的機関等に情報が提供される場合も同様です。

公表：

この研究の結果は学術論文や学会等で発表します。また、本研究で得られたデータを公的なデータベース(海外のデータベースを含む)等に公開することがあります。この場合も、あなたの名前や個人を識別できるような情報は、この研究の結果の報告書、論文やデータベース等に使用されることはありません

## 6. 研究組織

研究代表者：

国立がん研究センター東病院 消化管内科 吉野 孝之

研究事務局：

国立がん研究センター東病院 消化管内科 設樂 紘平

共同研究者：

国立がん研究センター東病院長 大津 敦

国立がん研究センター東病院 先端医療科 土井 俊彦

横浜市立大学大学院医学研究科臨床統計学 山中 竹春

国立がん研究センター 先端医療開発センター 落合 淳志

国立がん研究センター 先端医療開発センター 藤井 誠志

国立がん研究センター東病院 病理・臨床検査科 桑田 健

国立がん研究センター 先端医療開発センター 土原 一哉

愛知県がんセンター中央病院 遺伝子病理診断部 谷田部 恭

埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科 赤木 究

愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部 舛石 俊樹

大阪大学大学院 消化器癌先進化学療法開発学 佐藤 太郎

金沢大学 腫瘍内科 足立 雄太

がん研究会有明病院 総合腫瘍科 山口 研成

杏林大学 腫瘍内科 古瀬 純司

九州がんセンター 臨床研究センター 江崎 泰斗  
慶應義塾大学 消化器内科 浜本 康夫  
近畿大学 腫瘍内科 川上 尚人  
国立がん研究センター中央病院 消化管内科 加藤 健  
埼玉県立がんセンター 消化器内科 原 浩樹  
四国がんセンター 消化器内科 仁科 智裕  
静岡がんセンター 消化器内科 山崎 健太郎  
聖マリアンナ医科大学 腫瘍内科 中島 貴子  
千葉県がんセンター 消化器内科 傳田 忠道  
北海道大学病院 腫瘍センター 小松 嘉人  
筑波大学附属病院 消化器内科 森脇 俊和  
国立がん研究センター 先端医療開発センター 河野 信  
関西ろうさい病院 下部消化器外科 賀川 義規

試料提供先研究責任者の氏名

株式会社 ファルコバイオシステムズ 代表取締役社長 江口 宏志

QualTek 社 President Steve Bernstein

Clariant 社 Medical Director, Pharma Services Dr. Josette William

## 7. 問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて、患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出ください。

この場合も患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

国立がん研究センター東病院 消化管内科

研究責任者/研究代表者 吉野 孝之

TEL: 04-7133-1111/ FAX: 04-7134-6928