

【目的】再発率の高いStage III胃癌を対象に、S-1+オキサリプラチン併用療法（SOX 療法）による術前補助化学療法を加えた周術期化学療法の優越性を検証する試験ランダム化比較第III相試験 JCOG1509 が実施中である。術前補助化学療法の効果が全ての対象症例において均一であるとは考えにくく、治療効果が事前に予測できれば、個々の患者に応じた最適な治療法選択が可能となる。将来の JCOG1509 附随研究（術前 SOX 療法の効果予測因子を同定するためのバイオマーカー研究）に向けて、pilot 研究として、名古屋大学医学部附属病院で術前化学療法を施行した進行胃癌を対象に①JCOG1509 附随研究で解析対象とするバイオマーカー候補分子の同定のためのマルチオミクス解析を行う、②術前生検検体からの癌パネル解析が実施可能かを確認する、③化学療法耐性への関与が示唆される新規バイオマーカー候補について基礎実験を行う、ことを目的とした。

【方法】化学療法著効例と抵抗例（各 4 例）を対象に、組織検体を用いた RNA-sequencing、血漿検体を用いたプロテオーム解析と microRNA array を実施し、候補バイオマーカーを抽出した。患者固有の胃癌ゲノムの状態を評価するための検体としては治療前癌組織が理想的である。FFPE 検体の作製工程や長期保存による DNA 損傷や検体量不足ががんパネル解析実施において不利な要素となりうるため、がんパネル解析が試料量の少ない治療前生検 FFPE 試料においてどの程度の精度で実施可能であるか、術前化学療法により本来得られるべきゲノム情報がどの程度の影響を受けるかといった点について検討した。SOX 療法と同様の FU 系薬剤とプラチナ系薬剤の併用化学療法耐性への関与が示唆される新規バイオマーカー候補について基礎実験を行った。

【結果】組織検体を用いた RNA-sequencing により、化学療法抵抗例の胃癌原発巣組織中で特異的に高発現する 16 分子を同定した。そのうち、cysteine and serine rich nuclear protein 3（CSRNP3）を有望な胃癌化学療法感受性の調整因子かつバイオマーカーと考え、詳細に調査した。組織中 CSRNP3 発現度は進行胃癌の切除後再発や化学療法奏効度と相関していた。また特異的 CSRNP3 ノックダウン胃癌細胞株を樹立し、CSRNP3 阻害によって化学療法抵抗性胃癌細胞株の 5-FU とオキサリプラチンに対する感受性が増加することを明らかにした。血漿検体を用いたプロテオーム解析と microRNA array により、化学療法に抵抗した胃癌症例の血液中に特徴的な発現を示すタンパクと microRNA 群を同定した。内視鏡下生検検体から、がんパネル解析に必要な量および質のゲノム DNA が調製可能であることと、パネル解析に必要なシーケンスデータ取得が可能であることが確認された。

化学療法感受性調節分子 CSRNP3 ノックダウンによる生細胞率減少

