

CHFR Promoter Methylation is Predictive of Response to Irinotecan-based Systemic Chemotherapy in Colorectal Cancer

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2022-03-18 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 萩原, 俊昭 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002892

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 乙第 2514 号

CHFR Promoter Methylation is Predictive of Response to Irinotecan-based Systemic Chemotherapy in Colorectal Cancer

CHFR プロモーターのメチル化は、大腸癌に対するイリノテカンベースの化学療法の予測因子である

萩原 俊昭 (はぎわら としあき)

博士 (医学)

論文内容の要旨

大腸癌は全世界において、罹患数が増加している。しかし、他臓器の悪性腫瘍と比べ化学療法が有用であることが多く、stageIV進行大腸癌であっても全生存期間の延長が可能となってきた。なかでも、オキサリプラチンやイリノテカンを使用した化学療法は、大腸癌患者の 40-60%に奏功すると報告されている。しかし、オキサリプラチンは QOL を低下させる神経毒性の副作用が用量依存性であるために投与期間が限られてしまう。その一方で、イリノテカンの副作用に用量依存性のものはないために、注意深い投与計画のもと、長期間の投与が可能であることも多い。イリノテカンが奏功する因子が同定出来れば、適切な症例選別が可能となる。

DNA のメチル化は癌の発生に関与しているとされている。特に腫瘍抑制遺伝子の DNA メチル化は、抗癌剤の予後および感受性因子として有用であることが報告されるようになってきている。近年、CHFR 遺伝子のプロモーター領域の DNA メチル化が、StageIV 大腸癌患者におけるイリノテカンベースの化学療法の治療成績と関連していることが報告された。しかし、報告例は多くなく、StageIV 大腸癌患者における CHFR の DNA メチル化の臨床的意義は不明な点も多い。本報告では、CHFR 遺伝子のプロモーター領域の DNA メチル化と、大腸癌患者に対するイリノテカンベースの化学療法の有効性との関連性について検討した。当科で原発巣切除を行った大腸癌症例 44 例と過去にイリノテカンベースの化学療法を 6 コース以上施行した症例 49 例の DNA メチル化を解析し、比較検討を行った。

HDRA 法を用いた抗癌剤感受性試験において、CHFR 遺伝子の DNA メチル化レベルが高い群は有意に良好な腫瘍制御率を得た ($p=0.002$)。また、1 次療法にイリノテカンベースの化学療法を施行した症例では、CHFR 遺伝子の DNA メチル化レベルが高い群で有意に良好な病勢制御率を示した (75.0% vs. 42.9%, $p=0.04$)。長期予後に関しても、CHFR 遺伝子の DNA メチル化レベルが高い群では、無増悪生存率が良好である傾向にあった [HR=0.54 (0.28-1.04); $p=0.07$]。

CHFR 遺伝子のプロモーター領域の DNA メチル化は、イリノテカンベースの化学療法を施行した大腸癌患者の奏効率や無増悪生存期間の予測に有用であると考えられた。