

『胃がん克服の鍵：腹膜播種の 分子生物学的機構と治療開発』

講師： 神田 光郎（かんだ みつろう）先生
名古屋大学大学院医学系研究科
消化器外科学 講師

日時： 2020年10月16日（金） 18:00～19:15

場所： Web 開催

参加費： 無料

新型コロナウイルス感染症の拡大に伴い、本会合は **Web 形式に変更**します。

1. 参加登録は事前申込み（E-mail）のみとし、定員（200名）になり次第締め切ります。
2. 参加予定者には、参加証を送付し、開催数日前に参加方法をお知らせします。
3. 既に、参加申込されている方には、同様に開催数日前に参加方法をお知らせします。

コーディネーター： 小比賀 聡（大阪大学大学院薬学研究科 教授）
水口 裕之（大阪大学大学院薬学研究科 教授）

主催： 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団
〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号
千里ライフサイエンスセンタービル20階
E-mail: sng-2019@senri-life.or.jp Tel: 06-6873-2001
<http://www.senri-life.or.jp>

【要 旨】

外科臨床医として癌診療に携わる中で立ちはだかる大きな壁は、癌の転移と再発である。これを克服するための最良の方法は、トランスレーショナルリサーチ、そして創薬研究であると考えている。

胃癌はゆるやかに減少傾向にあるものの、依然として国内外で罹患率、死亡者数ともに上位を占めている。早期胃癌であれば切除によって治癒が得られるようになったが、転移を伴う胃癌の予後は依然として不良である。なかでも腹膜播種は最も高頻度かつ最も難治な転移再発形式であり、その5年生存率は7%と絶望的な予後となっている。転移巣成立機序の異なる腹膜播種、血行性転移、リンパ行性転移の全てが一括して取り扱われていることが大きな問題であり、転移経路に特異的な分子標的治療薬は存在しないことが治療の限界を生んでいる。

唯一、この状況に希望を灯している新規治療戦略に、抗腫瘍剤 paclitaxel の腹腔内投与がある。既に先進医療等で paclitaxel の腹腔内投与に取り組み、その効果を実感している。これにより腹膜播種が制御され、従来は不可能であった胃癌切除にこぎつけて長期生存を得る症例も見られている。腹腔内に直接拡散して病巣に Delivery できる腹腔内投与は全身投与と比べて安全性の面からも有利な点が多い。患者申し出療養、先進医療実施期間中には多くの患者がこの治療を希望して受診したことがニーズの高さを物語っている。ただし、奏効例はまだごく一部であることが問題であり、第3相試験で生存期間延長は示したものの有意な差は示せずに保険収載は見送られた。さらに効果的な治療薬もしくは併用療法が開発できれば革新的な予後改善に繋がる可能性は高い。

そこで、有望な治療法開発のためには、胃癌の転移様式と治療感受性を司る分子の制御が鍵であると考えた。標準治療（根治的胃切除術と術後補助化学療法）に抵抗し再発した Stage III 胃癌症例から得た組織検体を用いて網羅的発現解析を行い、57749 分子の中から腹膜播種症例群でのみ有意に高発現する分子として synaptotagmin 13 (SYT13) を同定した。siRNA を用いた先行研究で、マウス腹膜播種モデルに対する SYT13 に対する siRNA 腹腔内投与の有効性が示された。

現在、胃癌腹膜播種に対する SYT13 を標的とした核酸医薬腹腔内投与の実用化を目指してアンチセンス核酸医薬開発を進めており、有望な結果を得ている。これまでの開発状況、実用化に向けて克服すべき課題等についてデータを供覧しつつ議論したい。

【参考文献】

1. **Kanda M**, Matthaei H, Wu J, Hong SM, Yu J, Borges M, Hruban RH, Maitra A, Kinzler K, Vogelstein B, Goggins M. Presence of somatic mutations in most early-stage pancreatic intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology*. 2012Apr;142(4):730-733.
2. **Kanda M**, Knight S, Topazian M, Syngal S, Farrell J, Lee J, Kamel I, Lennon AM, Borges M, Young A, Fujiwara S, Seike J, Eshleman J, Hruban RH, Canto MI, Goggins M. Mutant GNAS detected in duodenal collections of secretin-stimulated pancreatic juice indicates the presence or emergence of pancreatic cysts. *Gut*. 2013 Jul;62(7):1024-33.
3. **Kanda M**, Shimizu D, Tanaka H, Tanaka C, Kobayashi D, Hayashi M, Iwata N, Niwa Y, Yamada S, Fujii T, Sugimoto H, Murotani K, Fujiwara M, Kodera Y. Significance of SYT8 For the Detection, Prediction, and Treatment of Peritoneal Metastasis From Gastric Cancer. *Ann Surg*. 267(3):495-503. 2018
4. **Kanda M**, Tanaka H, Shimizu D, Miwa T, Umeda S, Tanaka C, Kobayashi D, Hattori N, Suenaga M, Hayashi M, Iwata N, Yamada S, Fujiwara M, Kodera Y. SYT7 acts as a driver of hepatic metastasis formation of gastric cancer cells. *Oncogene*. 2018 Sep;37(39):5355-5366.
5. **Kanda M**, Suh YS, Park DJ, Tanaka C, Ahn SH, Kong SH, Lee HJ, Kobayashi D, Fujiwara M, Shimada H, Cho B, Murotani K, Kim HH, Yang HK, Kodera Y. Serum levels of ANOS1 serve as a diagnostic biomarker of gastric cancer: a prospective multicenter observational study. *Gastric Cancer*. 2019 [Epub ahead of print]
6. **Kanda M**, Shimizu D, Fujii T, Sueoka S, Tanaka Y, Ezaka K, Takami H, Tanaka H, Hashimoto R, Iwata N, Kobayashi D, Tanaka C, Yamada S, Nakayama G, Sugimoto H, Koike M, Fujiwara M, Kodera Y. Function and diagnostic value of Anosmin-1 ingastric cancer progression. *Int J Cancer*. 2016 Feb 1;138(3):721-30.
7. **Kanda M**, Shimizu D, Tanaka H, Tanaka C, Kobayashi D, Hayashi M, Takami H, Niwa Y, Yamada S, Fujii T, Sugimoto H, Kodera Y. Synaptotagmin XIII expression and peritoneal metastasis in gastric cancer. *Br J Surg*. 2018 Sep;105(10):1349-1358.
8. **Kanda M**, Tanaka C, Kobayashi D, Tanaka H, Shimizu D, Shibata M, Takami H, Hayashi M, Iwata N, Niwa Y, Yamada S, Fujii T, Nakayama G, Fujiwara M, Kodera Y. Epigenetic suppression of the immunoregulator MZB1 is associated with the malignant phenotype of gastric cancer. *Int J Cancer*. 139(10):2290-8. 2016
9. Nakanishi K, **Kanda M**, Umeda S, Tanaka C, Kobayashi D, Hayashi M, Yamada S, Kodera Y. The levels of SYT13 and CEA mRNAs in peritoneal lavages predict the peritoneal recurrence of gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2019 Nov;22(6):1143-1152.
10. **Kanda M**, Shimizu D, Nomoto S, Takami H, Hibino S, Oya H, Hashimoto R, Suenaga M, Inokawa Y, Kobayashi D, Tanaka C, Yamada S, Fujii T, Nakayama G, Sugimoto H, Koike M, Fujiwara M, Kodera Y. Prognostic impact of expression and methylation status of DENN/MADD domain-containing protein 2D in gastric cancer. *Gastric Cancer*. 18(2):288-96. 2015

【略歴】

2001年3月 名古屋大学医学部医学科 卒業
2001年5月 名古屋記念病院
2007年4月 名古屋大学大学院消化器外科学
2010年3月 名古屋大学大学院消化器外科学 医学博士
2010年9月～2012年8月 米国ジョーンズ・ホプキンス大学 博士研究員
2012年9月 名古屋大学医学部附属病院 消化器外科二 助教
2019年5月～ 名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学 講師

【学会等】

日本消化器外科学会 評議員
日本胃癌学会 会誌編集委員、代議員
日本消化器癌発生学会 評議員
日本がん転移学会 評議員
がん集学的治療研究財団 臨床研究開発・推進委員
日本癌病態治療研究会 編集委員

日本外科学会 専門医・指導医
日本消化器外科学会 専門医・指導医
日本食道学会 食道科認定医
日本消化管学会 専門医・指導医
日本消化器病学会 専門医
日本肝臓学会 専門医
日本がん治療認定医機構 がん治療認定医
消化器がん外科治療認定医

Editorial Board member:

Gastric Cancer, World Journal of Gastrointestinal Oncology, Gastroenterology Research and Practice, Annals of Cancer Research and Therapy, Journal of Gastric Cancer

- ◇ 著作権法に基づき、講演の映像・音声、ならびに講演要旨は、ブログ・SNS への掲載、複製または転用するなど、二次利用することを禁じます。