

2023

第15回 九州大学・大分大学 合同カンファレンス 実施報告書

2023年12月4日（月）



次世代の九州がんプロ養成プラン
TRAINING PROGRAM FOR NEXT-GENERATION HEALTH PROFESSIONALS
WITH CANCER CARE IN KYUSHU

令和5年度(第15回)
九州大学・大分大学合同カンファレンス
実施報告書 目次

1. 開催概要	1
2. 参加者一覧	2
3. 抄録 (1)臨床研究発表.....	3
(2)症例検討	5
(3)基礎研究発表	7
4. 総括	9

1. 開催概要

【日時】2023年12月4日(月)18:00~20:00

【形式】Zoom meeting

【プログラム】

時間	内容
18:00~18:10	1. 開会の挨拶 大分大学医学部 腫瘍・血液内科学講座 大津 智 先生
18:10~18:40	2. 臨床研究発表 座長:佐世保共済病院 腫瘍内科 三ツ木 健二 先生 演者:九州大学大学院医学研究院 病態修復内科 今嶋 堯志 先生 『進行がん患者のリハビリテーションに対して栄養状態が与える影響』
18:40~19:10	3. 症例検討 座長:大分大学医学部 腫瘍・血液内科学講座 大津 智 先生 演者:大分大学医学部 腫瘍・血液内科学講座 西川 和男 先生 『当科での切除不能胃癌に対する初回化学療法についての検討』
19:10~19:50	4. 基礎研究発表 座長:九州大学大学院医学研究院 社会環境医学講座 磯部 大地 先生 演者:九州大学大学院医学研究院 病態修復内科 上野 翔平 先生 『TPX2の増幅はCIN大腸癌のオキサリプラチン感受性のバイオマーカーとなる』
19:50~20:00	5. 閉会の挨拶 九州大学大学院医学研究院 社会環境医学講座 教授 馬場 英司 先生

2. 参加者一覧

No	所属	氏名	職種	専門分野	身分
1	九州大学	馬場 英司	医師	連携社会医学分野	教授
2		磯部 大地	医師	連携社会医学分野	助教
3		大村 洋文	医師	連携社会医学分野	助教
4		土橋 賢司	医師	病態修復内科学	助教
5		伊東 守	医師	病態修復内科学	助教
6		吉弘 知恭	医師	病態修復内科学	ライター
7		田ノ上 絢郎	医師	病態修復内科学	ライター
8		西依 慧	医師	病態修復内科学	レジデント
9		是石 咲耶	医師	病態修復内科学	大学院生
10		田口 綾祐	医師	病態修復内科学	大学院生
11		上野 翔平	医師	病態修復内科学	大学院生
12		上原 康輝	医師	病態修復内科学	大学院生
13		今嶋 堯志	医師	病態修復内科学	大学院生
14		北園 貴史	医師	病態修復内科学	大学院生
15		山口 亨子	医師	臨床教育研修センター	助教
16	九州大学病院別府病院	花村 文康	医師	免疫・血液・代謝内科	スタッフ
17	大分大学	白尾 國昭	医師	腫瘍・血液内科学	特任教授
18		大津 智	医師	腫瘍・血液内科学	講師
19		戸高 明子	医師	腫瘍・血液内科学	講師
20		西川 和男	医師	腫瘍・血液内科学	特任助教
21		稲墻 崇	医師	腫瘍・血液内科学	特任助教
22	JCHO 九州病院	篠原 雄大	医師	血液・腫瘍内科	スタッフ
23		古川 佳那美	医師	血液・腫瘍内科	スタッフ
24	九州がんセンター	江崎 泰斗	医師	消化管・腫瘍内科	部長
25		薦田 正人	医師	消化管・腫瘍内科	医長
26		奥村 祐太	医師	消化管・腫瘍内科	スタッフ
27		有水 耕平	医師	消化管・腫瘍内科	スタッフ
28		松村 尚	医師	消化管・腫瘍内科	レジデント
29	浜の町病院	草場 仁志	医師	腫瘍内科	部長
30	佐世保共済病院	三ツ木 健二	医師	腫瘍内科	院長

■参加者合計 30 名

3. 抄録

臨床研究発表

「進行がん患者のリハビリテーションに対して栄養状態が与える影響」

九州大学大学院医学研究院 病態修復内科 今嶋 堯志

【Introduction】

進行がん患者では、身体機能や栄養状態が増悪する傾向にある。支持療法としてリハビリテーションや栄養療法が行われており、それらを併用して行うことは、複数のガイドライン・臨床試験において有効性が示されている。しかしながら、これらのエビデンスにおいては、より栄養状態の評価に基づいて栄養学的な評価・介入を決めることが推奨されているものの、適切な判断基準についてのデータは十分ではない。運動・栄養療法を併用するにあたり、効果に影響を及ぼす患者因子を明らかにすることが重要である。本研究では、栄養学的な指標としての食事摂取カロリーに注目し、リハビリテーションによる身体機能維持効果に、食事摂取カロリーの寡多が与える影響を評価した。

【Methods】

佐世保共済病院腫瘍内科において、2017年4月から2021年7月まで進行がんの診断で化学療法を施行され、がん患者リハビリテーションを受けた患者について後方視的に情報を収集し、101名が該当した。当研究では2つの解析を行なった。パート1では、各患者のリハビリテーション開始日の食事摂取カロリーと、Harris-Benedict式により推定される基礎代謝を比較し、食事摂取カロリーの方が高値である患者を栄養良好群(“Well”群)、低値である患者を不良群(“Poor”群)に層別化した。主要評価項目は、リハビリテーション期間中にEastern Cooperative Oncology Group Performance Status(ECOG PS)またはBarthel index(BI)が維持された患者の割合とした。パート2では、“Responders”群(リハビリテーション後にECOG PSとBIが改善された患者)と、“Non-responders”群(その他)に再層別化した。食事摂取カロリー、血清アルブミン、Body Mass Index、Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)などの栄養指標を2つのグループ間で比較した。

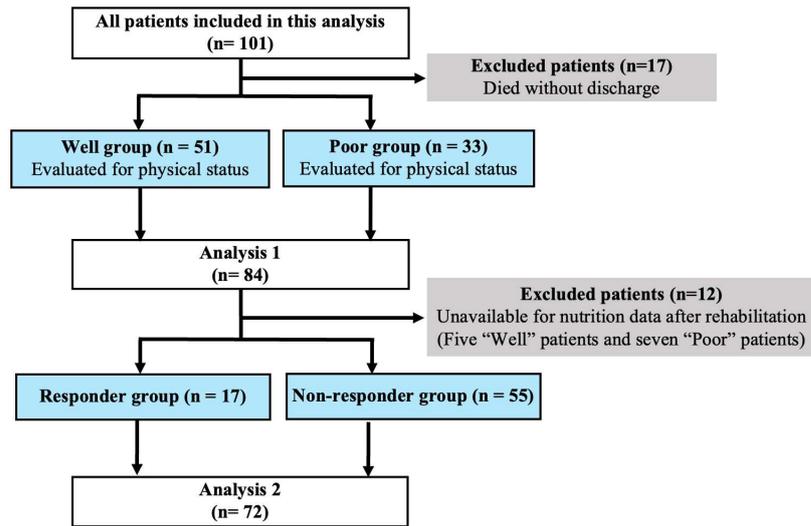
【Results】

パート1では、84人の患者が適格となり、“Well”群に51人、“Poor”群には33人が層別化された。ECOG PSは、“Well”群で98%、“Poor”群91%が維持されており($p=0.29$)、BIはそれぞれ100%および88%で維持されていた($p=0.021$)。パート2では、72人の患者を評価した。“Non-responders”群(55人)では、“Responders”群(17人)と比較して、リハビリテーション開始時のカロリー摂取量は低い傾向にあった。

【Conclusion】

食事摂取カロリーが低いことは、進行がん患者のリハビリテーションの効果不良因子となる可能性がある。

Results



Results: Barthel Index

	Well (n=51)	Poor (n=33)	<i>p</i> value
Improved	2	5	
Stable	49	24	
Worsened	0	4	
Rate of "Maintained" (Improved + Stable)	100%	88%	0.021
Rate of "Improved"	3.9%	15%	0.10

✓ Barthel Indexは、それぞれ100% vs 88%で維持されていた ($p=0.021$)。

Analysis 2: Patients' characteristics on nutrition

評価項目① リハビリテーション開始時点での栄養学的指標の中央値

		Responders (n=17)	Non-responders (n=55)	<i>p</i> value
Initial caloric intake (kcal)	Median (range)	1136 (79–1620)	1116 (0–2000)	0.19
Serum albumin (g/dL)	median (range)	2.9 (2.3–4.2)	3.6 (2.2–4.9)	<0.01
BMI (kg/m ²)	median (range)	20.7 (17.1–26.6)	21.3 (16.6–33.7)	0.95
GNRI	median (range)	81.0 (70.2–110.1)	91.0 (68.5–136.8)	<0.01

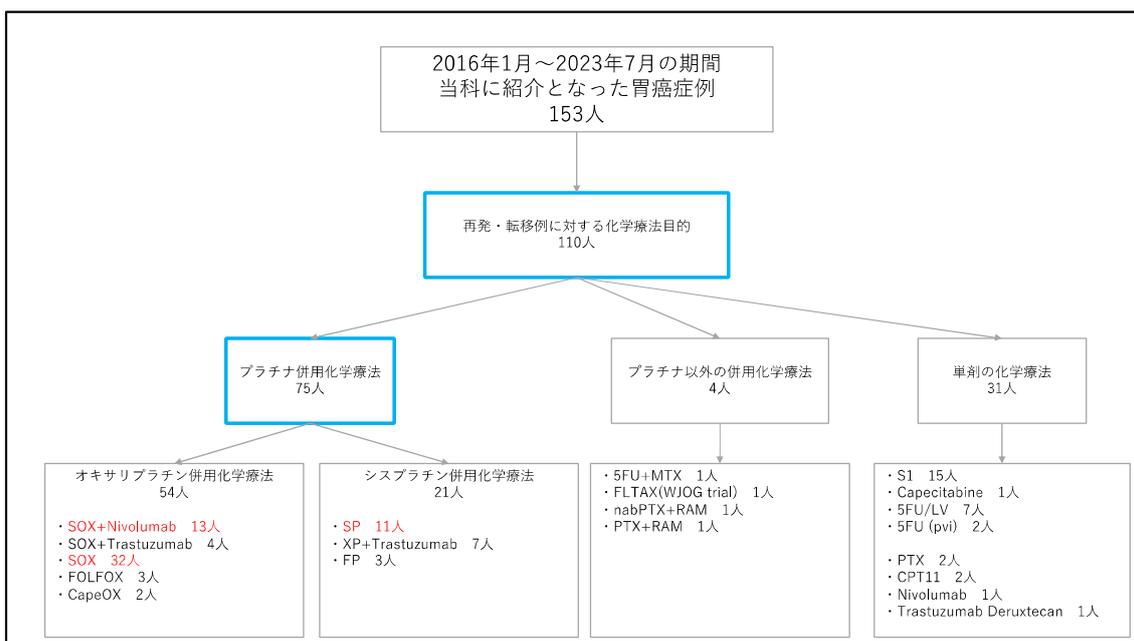
症例検討

「当科での切除不能胃癌に対する初回化学療法についての検討」

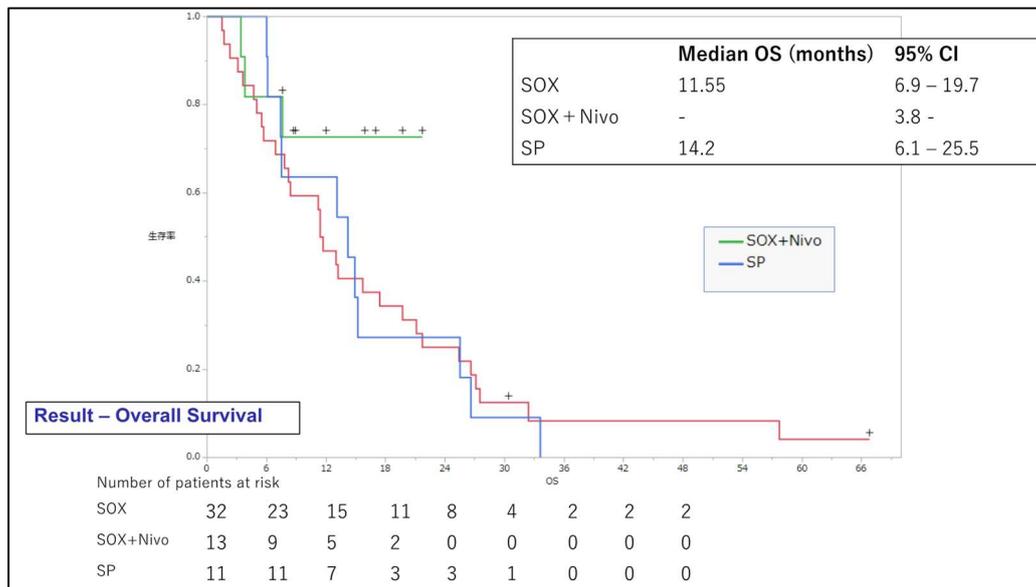
大分大学医学部 腫瘍・血液内科学講座 西川 和男

【背景と目的】

切除不能胃癌に対する薬物療法は、数年毎に変化している。実臨床においては、臨床試験に適合とならないような患者も多く含まれる。当科における、胃癌の初回治療としてプラチナ併用化学療法を受けた患者について3群に分けて後方視的に検討し、予後因子について探索的な評価を行った。(方法)2016年1月から2023年7月までで、HER2陰性で、初回治療としてシスプラチン・TS1(SP)療法、オキサリプラチン・TS1(SOX)療法、SOX・ニボルマブ(SOX+Nivo)療法の3群について、有効性(PFSおよびOS、奏効割合)、安全性と、患者の予後因子として、治療前の炎症及び栄養評価指数であるGlasgow prognostic score(GPS)、Neutrophil to lymphocyte ratio(NLR)、およびPrognostic nutritional index(PNI)について探索的に検討した。(結果)SP療法群11人、SOX療法群32人、SOX+Nivo療法群13人が対象となった。OS中央値について、SP/SOX/SOX+Nivo=14.2/未到達/11.55か月だった。PFS中央値について、SP/SOX/SOX+Nivo=8.9/5.9/8.6か月だった。奏効割合について、REICTST PR例はSP/SOX/SOX+Nivo=18/13/54%だった。SOX療法群32人について、予後不良だった患者因子として、70歳以上、総蛋白およびアルブミン低値、CRP上昇、GPS score 2、PNI低値の6因子が予後因子の候補として認められた。初回治療として今後ニボルマブを併用することが増えるため、これらの予後不良因子の候補について、更なる検討が必要と考えられた。



Result – Baseline Characteristics		S1+Cisplatin (SP) N=11	S1-Oxaliplatin (SOX) N=32	SOX+Nivolumab (Nivo) N=13
Age	Median (range)	64 (41 - 76)	69.5 (33 - 83)	69 (45 - 73)
Sex, n (%)	Male	9 (82)	24 (75)	9 (69)
ECOG PS, n (%)	0	4 (36)	12 (38)	7 (54)
	1	7 (64)	13 (41)	4 (31)
	2	0	6 (19)	2 (15)
	3	0	1 (3)	0
Oxaliplatin dose, n(%)	130 (mg/m ²)		11 (34)	8 (62)
	100		20 (63)	4 (31)
	80		1 (3)	1 (8)
Serum total protein (g/dL)	Median (range)	6.39 (4.12 - 7.19)	6.605 (5.18 - 8.28)	6.72 (5.65 - 7.58)
Albumin (g/dL)	Median (range)	3.44 (2.13 - 4.34)	3.375 (2.13 - 4.39)	3.81 (2.13 - 4.35)
Creatinine (mg/dL)	Median (range)	0.74 (0.42 - 1.09)	0.81 (0.91 - 1.34)	0.69 (0.83 - 1.3)
C-reaction protein (mg/dL)	Median (range)	0.49 (0.02 - 2.59)	0.915 (0 - 8.26)	0.27 (0.02 - 7.97)
White blood cell (/μL)	Median (range)	5530 (2520 - 9900)	6245 (3820 - 10790)	6430 (3230 - 16620)
Neutrophil (/μL)	Median (range)	3355 (872 - 4851)	5120 (1870 - 14792)	4163 (2197 - 9409)
Lymphocyte (/μL)	Median (range)	1421 (718 - 3366)	1385 (440 - 2318)	1120 (730 - 1870)
Hemoglobin (g/dL)	Median (range)	10.3 (8.0 - 15.6)	12.0 (7.3 - 14.9)	11.2 (8.4 - 14.8)
Platelet count (x10 ³ /μL)	Median (range)	23.0 (14.2 - 45.2)	28.5 (17.7 - 66.6)	30.4 (14.5 - 47.8)
Body Mass Index (kg/m ²)	Median (range)	21.2 (16.3 - 24.3)	22.1 (16.0 - 26.6)	22.8 (16.2 - 31.6)
Glasgow Prognostic Score, n (%)	0	5 (45)	10 (31)	8 (62)
	1	2 (18)	8 (25)	3 (23)
	2	4 (36)	14 (44)	2 (15)
	3	0	0	0
Neutrophil to Lymphocyte Rate	Median (range)	2.2 (0.6 - 4.8)	3.3 (1.3 - 12.5)	4.8 (1.0 - 12.7)
Prognostic Nutritional Index	Median (range)	42.9 (32.0 - 50.5)	41.6 (25.1 - 52.7)	44.4 (27.1 - 49.0)



Exploratory analysis of overall survival (univariate, chi square analysis)						
	SOX N=32			SOX+Nivo N=13		
	N	HR (95% CI)	p	N	HR (95% CI)	p
Age <70	16	0.26 (0.11-0.58)	0.001	7	0.49 (0.02-5.16)	0.551
Age ≥70	16			6		
Male	24	1.10 (0.50-2.65)	0.821	9	N/A	N/A
Female	8			4 †		
ECOG PS 0	12	0.655 (0.298-1.376)	0.267	7 ‡	N/A	N/A
PS 1-2	19			6		
Serum total protein <6.0 g/dL	7	2.99 (1.13-7.12)	0.029	2	2.58 (0.12-27.54)	0.472
≥6.0 g/dL	25			11		
Albumin <3.5 g/dL	20	2.35 (1.12-5.18)	0.024	4	4.92 (0.46-107.11)	0.181
≥3.5 g/dL	12			9		
CRP >1.0 mg/dL	16	2.76 (1.31-5.94)	0.008	3	1.66 (0.08-17.48)	0.688
≤1.0 mg/dL	16			10		
BMI <18.5	5	0.98 (0.32-2.44)	0.975	3	1.39 (0.06-14.61)	0.793
≥18.5	27			10		
GPS score 2	14	4.31 (1.91-9.97)	<0.001	11	3.39 (0.16-36.16)	0.365
0-1	18			2		
NLR ≥4	8	2.29 (0.93-5.12)	0.068	8	N/A	N/A
<4	24			5 §		
PNI ≤40	17	4.19 (1.90-9.40)	<0.001	8	N/A	N/A
>40	15			5		

*One PS 3 patient was excluded. † All 4 patients were censored. ‡ All 7 patients were censored. § All 5 patients were censored. || All 8 patients were censored.

【Background/Purpose】

TPX2 遺伝子が存在する 20 番染色体長腕の 11.21 領域(Chr20q11,21)の増幅は、結腸直腸癌(Colorectal Cancers; CRCs)で頻度の高いコピー数変化である。大腸癌の化学療法で用いられるオキサリプラチンは DNA 鎖内および鎖間に白金-DNA クロスリンクを形成したのち、二本鎖切断(Double Strand Break; DSB)を誘導し、細胞のアポトーシスを誘導する。DSB が生じた細胞は、DSB 部位に隣接するヒストン H2AX がリン酸化されることで、DSB 部位をマーキングし、その後の DNA 損傷応答により、アポトーシスを回避し生存する。TPX2 は、H2AX のリン酸化を抑制することが報告されている。この研究の目的は、ヒト CRC における TPX2 の増幅とオキサリプラチン感受性との関係を特定することである。

【Method】

がんゲノム情報管理センター(Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics; C-CAT)に収集された包括的ゲノムプロファイリング検査から得られた臨床データとゲノム変化を遡及的に調査した。TPX2 knockdown(KD)の CRC 細胞株を用いて、オキサリプラチンの感受性や DNA 損傷応答を In Vitro で調査した。

【Result】

C-CAT のデータベースより、2019 年 6 月から 2022 年 11 月までにがん遺伝子パネル検査を受けた 2,828 名の CRC 患者のデータが入手可能であった。Chr20q11,21 増幅のある CRC 患者は 234 名であり、一次治療継続期間は、オキサリプラチン含有レジメンを施行した群(174 名)の方がイリノテカン含有レジメンを施行した群(60 名)よりも長かった。(中央値 12.1 カ月 [10.2-14.0] vs. 9.2 カ月 [8.3-11.3]、HR=0.74 [0.55-0.99]、 $p=0.0481$)。CIN 表現型 CRC 細胞株の COLO320 および Caco-2 は、TPX2 を高発現しており、TPX2 KD でオキサリプラチン感受性が低下した。一方で、MSI 表現型 CRC 細胞株の HCT-116 は、TPX2 は低発現であり、TPX2 KD で、オキサリプラチン感受性は不変であった。また、TPX2 KD した CIN 表現型 CRC 細胞株では、オキサリプラチンにより誘発された DNA 損傷時の H2AX のリン酸化の割合が増強された。

【Conclusion】

Chr20q11,21 に存在する TPX2 の増幅は、DSB の修復機構を介して、CIN 大腸癌のオキサリプラチン感受性に寄与していることが示唆された。

臨床データの解析

Chr20q11.21の増幅とオキサリプラチン感受性について

がんゲノム情報管理センター(C-CAT) 利活用 データベース

登録期間: 2019/6/1~2022/11/4 がん種: Bowel, Colorectal Adenocarcinoma

治療: 1次治療 (オキサリプラチン含有 または イリノテカン含有レジメン) (n=2828)

NCC Oncopanel 症例 (n=228)

オキサリプラチン、イリノテカン併用症例(n=366)
術後補助化学療法 <6か月 (n=287)
治療期間不明(n=175)

Total (n=1772)

Chr20q11.21 増幅群 (n=234)

[ASXL1 and BCL2L1 増幅]

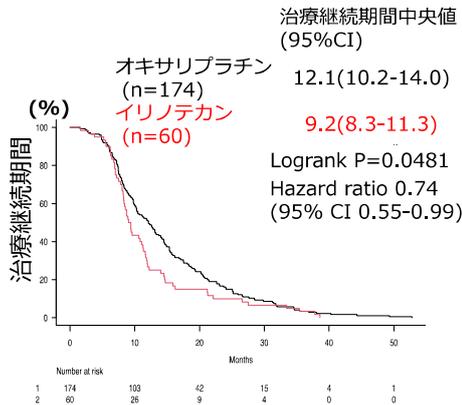
- ・オキサリプラチン含有レジメン (n=174)
- ・イリノテカン含有レジメン (n=60)

Chr20q11.21 非増幅群 (n=1538)

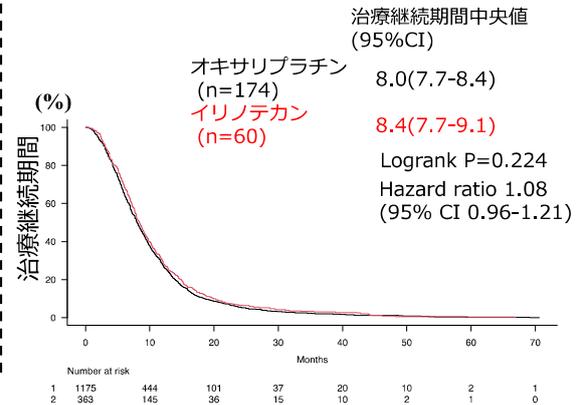
- ・オキサリプラチン含有レジメン (n=1175)
- ・イリノテカン含有レジメン (n=363)

結果

Chr20q11.21 増幅群



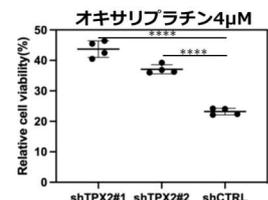
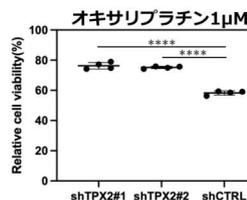
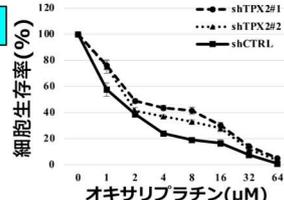
Chr20q11.21 非増幅群



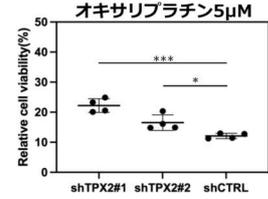
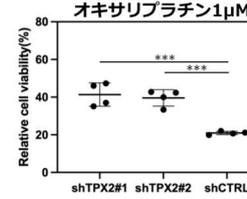
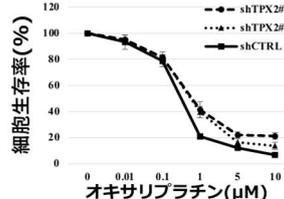
- ・ Chr20q11,21増幅群での一次治療継続期間は、オキサリプラチン含有レジメン施行群の方がイリノテカン含有レジメン施行群よりも長い。

結果

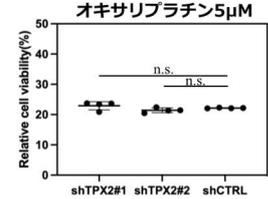
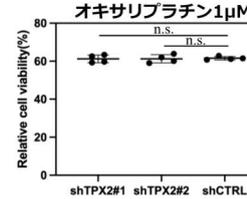
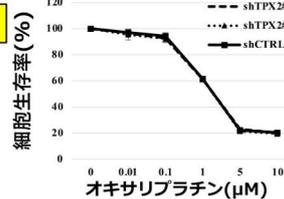
COLO320



Caco-2



HCT-116



- ・ TPX2ノックダウンは、CIN表現型大腸癌細胞株のオキサリプラチン感受性を低下させる。

4. 総括

九州がんプロ大学院生(九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学) 上野 翔平

大分大学医学部 腫瘍・血液内科学講座と九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学講座との合同で開催されてきた本研修会も今回で第 15 回目を迎えた。本年の主幹は大分大学医学部が担当した。第 12 回より新型コロナウイルス感染症対策として、Web カンファレンスの形式で開催されており、今回も同形式での開催となった。文部科学省事業である「次世代の九州がんプロ養成プラン」を担当する教員と同プランのコースを履修する大学院生に加えて、福岡、大分のがん診療連携拠点病院などの施設から総勢 30 名が参加した。例年、臨床腫瘍学に関する多彩な演題が発表されてきたが、今回は進行がん患者のリハビリテーション、殺細胞性抗がん剤と免疫チェックポイント阻害薬の併用療法の使用経験、大腸癌におけるプラチナ製剤のバイオマーカーに関する基礎研究の発表が行われた。

まず、九州大学大学院医学研究院 病態修復内科 今嶋 堯志先生より、「進行がん患者のリハビリテーションに対して栄養状態が与える影響」について発表をしていただいた。がんに対して様々な治療法の開発・適用により治療成績は向上し、大部分のがんにおいて生存率の上昇や生存期間の延長が得られてきた。比較的長期間がんと共存できる時代となり、経過中の患者自身の生活の質(QOL)を保つためにも、がん患者におけるリハビリテーションや栄養療法、運動療法は重要な位置付けとなっている。多くの進行がん患者は食欲不振や体重減少を認めており、そのような対象にリハビリテーションを施行する際、効果に影響を及ぼす患者因子として、リハビリテーション開始時の食事摂取カロリーが重要な項目であることを本研究で明らかにした。進行がん患者にリハビリテーションを導入する際に、個々の症例に対して適切な評価が必要であることを改めて実感した。

続いて、大分大学医学部 腫瘍・血液内科学講座 西川 和男先生より、「当科での切除不能胃癌に対する初回化学療法についての検討」について発表をしていただいた。切除不能進行再発胃癌に対する一次治療として行われた ATTRACTION-4 試験と CheckMate-649 試験の結果から、化学療法+ニボルマブ併用療法の有用性が明らかとなり、我が国では 2021 年 11 月に化学療法+ニボルマブ併用療法は一次治療として適用拡大となった。今回は切除不能進行再発胃癌の一次治療である化学療法+ニボルマブ療法の自施設での有効性や安全性について報告いただいた。討論では、各施設での化学療法+ニボルマブ療法の有効性について、また CPS(combined positive score)や NLR(Neutrophil-Lymphocyte Ratio)などの治療効果予測因子について、活発に議論が行われ、大変有意義であった。

最後に、九州大学大学院医学研究院 病態修復内科 上野 翔平先生からは、「TPX2 の増幅は CIN 大腸癌のオキサリプラチン感受性のバイオマーカーとなる」という演題で発表をしていただいた。我が国では 2019 年 6 月より、がん遺伝子パネル検査が保険適用され、検査を

行った患者の遺伝子情報や治療薬剤、治療期間などの臨床情報はがんゲノム情報管理センター(C-CAT)のデータベースに蓄積されている。このデータベースを用いた解析で、20番染色体長腕 11.21 領域(Chr20q11.21)の増幅を有する大腸癌ではオキサリプラチンの感受性が高いことを示し、さらに Chr20q11.21 上に存在する TPX2 遺伝子がオキサリプラチン感受性に影響を与えていることを In Vitro で示した。今後もさらなる研究の進展が望まれる。

第 15 回を迎えた本研修会であるが、発表演題はがん治療だけにとどまらず、がんリハビリテーションや薬剤感受性に関する基礎研究まで幅広いものであった。そして、発表や討論を通じて、参加者の交流を深め、自施設での臨床疑問や問題点を多施設で共有し、解消する有意義な機会となった。Web カンファレンスの形式であったが、本研修会でもこれまで以上に活発で白熱した議論がなされていた。本研修会はより視野の広いがん医療専門家の人材育成の点でも、貴重な機会となったと考えられる。来年こそはぜひ、対面での開催が望まれる。

最後になりましたが、本研修会において発表頂きました先生方、研修会の運営に尽力いただいた大分大学医学部の皆様に心よりお礼を申し上げます。

文部科学省『次世代のがんプロフェッショナル養成プラン』採択事業

令和5年度 九州大学・大分大学合同カンファレンス 実施報告書

編集・発行 令和 6(2024)年2月 九州大学大学院医学研究院 連携社会医学分野(九州がんプロ事務局)
<http://www.k-ganpro.com/>

文部科学省『次世代のがんプロフェッショナル養成プラン』採択事業



次世代の九州がんプロ養成プラン

TRAINING PROGRAM FOR NEXT-GENERATION HEALTH PROFESSIONALS
WITH CANCER CARE IN KYUSHU

令和5年度（第15回）九州大学・大分大学合同カンファレンス 実施報告書

発行 令和6（2024）年2月
編集・発行 九州大学大学院医学研究院 連携社会医学分野（九州がんプロ事務局）
ijsganpro@jimu.kyushu-u.ac.jp
<http://www.k-ganpro.com/>