

令和元年6月20日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H06265

研究課題名(和文)腎細胞癌における分子標的薬の治療効果予測と耐性獲得にかかわる分子メカニズムの解明

研究課題名(英文) Prediction of treatment efficacy of molecular targeted agents and molecular mechanisms of treatment resistance in renal cell carcinoma

研究代表者

佐藤 悠佑 (Sato, Yusuke)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20372378

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,800,000円

研究成果の概要(和文)：東京大学医学部附属病院泌尿器科で診断・治療された腎癌の症例から、手術検体と末梢血を採取した。検体からDNAを抽出し次世代シーケンサーによるシーケンスを行うことで、血漿遊離DNA中における癌細胞由来の遺伝子変異の同定を試みた。血漿から抽出したcell free DNAを用いてVHL遺伝子のシーケンスを行ったところ、一部の症例において腫瘍DNAと同一のVHL遺伝子変異を検出することができた。これらの症例で手術後の血漿からもcell free DNAを抽出して同様の解析を行ったところ、術前に検出されたVHL遺伝子の変異は消失していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腎癌は中高年に好発する癌であり、手術や薬物による治療が行われる。進行するまで症状を呈しないことが多く、診断や再発・転移の検出には課題もある。本研究では、血液中から取り出したDNAから、腎癌で生じている遺伝子変異が検出しうるということが明らかになった。これにより、腎癌の診断や再発・転移の予測が行いやすくなることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Surgical specimens and peripheral blood were obtained from RCC (renal cell carcinoma) patients who were treated at the University of Tokyo. Cell free DNA was extracted from peripheral blood. VHL gene mutations which were identical with that of tumor DNA were detected from preoperative cell free DNA in some cases, which were disappeared in postoperative cell free DNA.

研究分野：腎癌

キーワード：腎癌 ゲノム解析

1. 研究開始当初の背景

進行性腎細胞癌にはインターフェロン、インターロイキン2などのサイトカイン療法が古くから行われていたが、2009年以降、チロシンキナーゼ阻害薬やmTOR阻害薬などの分子標的薬の投与が行われるようになり、腎癌の治療に大きな進展をもたらした。実際に、進行性腎細胞癌の生命予後は分子標的薬の登場以降、明らかに改善していると言われている。しかしながら、分子標的薬にも効果の見られない不応症例がある、当初は有効であったが経過とともに耐性を獲得し病勢が増悪することが多い、治療効果の判定に使えるバイオマーカーがないなど、実際の診療では多くの課題を抱えている。

申請者らはこれまでに多数の腎細胞癌患者の手術検体を集積し、次世代シーケンサーによる網羅的なゲノム解析を行うことにより、腎細胞癌における遺伝子変異や発現以上、メチル化の変化などを検出し、ゲノム異常の全体像を明らかにした。米国や欧州での同様の研究とあわせ、これらの解析によって明らかにされた知見を、臨床的に活用していくことが期待されてきた。

2. 研究の目的

腎細胞癌の症例を対象に、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析を行うことにより、分子標的薬への感受性を投与前に予測するゲノム異常を見出すこと、薬剤耐性獲得に關与するゲノム異常を同定すること、病勢を反映するバイオマーカーを検索することを目指した。これにより、進行性腎細胞癌のより効果的な治療の実現に貢献することを目的とした。

3. 研究の方法

東京大学医学部附属病院泌尿器科で診断・治療された腎細胞癌の症例から、手術検体ならびに末梢血を採取した。手術検体からは腫瘍DNAを抽出し、腫瘍細胞における遺伝子変異の同定に用いた。末梢血からは血漿を遠心分離し、そこから血漿遊離DNAを抽出した。次世代シーケンサーによるシーケンスを行うことにより、血漿遊離DNAから癌細胞由来の遺伝子変異が同定できるかどうか試みた。また、術前と術後の血漿遊離DNAの解析結果を比較することにより、治療状況と変異の検出の関連について検討した。

4. 研究成果

まず、腫瘍 DNA のシーケンスを行うことにより、腫瘍に生じている VHL 遺伝子の変異を同定した。次に、術前の血漿から抽出した血漿遊離 DNA を用いて VHL 遺伝子のシーケンスを行ったところ、一部の症例において腫瘍 DNA で検出されたものと同一の VHL 遺伝子変異を検出することができた。これらの症例で手術後の血漿からも血漿遊離 DNA を抽出して同様の解析を行ったところ、術前に検出された VHL 遺伝子の変異は消失していた。このことから、腎細胞癌の一部の症例では、癌細胞由来の遺伝子変異が末梢血からも検出することが可能であること、またそれが治療の状況を反映するものであることが示唆された。今後、検出の精度を上げる工夫を行いつつ、より多数の症例かつより多くのポイント（転移出現時、薬物療法開始後など）での検体採取を行い解析することで、臨床的な活用の可能性について検証していく予定である。

5 . 主な発表論文等

〔学会発表〕(計4件)

第75回日本癌学会学術総会(2016年10月7日)

淡明細胞型腎細胞癌における血漿循環腫瘍 DNA 解析の有用性の検討

佐藤悠佑、藤井陽一、吉田健一、白石友一、千葉健一、田中洋子、牧島秀樹、中川徹、久米春喜、宮野悟、小川誠司、本間之夫

第54回日本癌治療学会学術集会(2016年10月20日)

淡明細胞型腎細胞癌における血漿循環腫瘍 DNA 解析の有用性の検討

佐藤悠佑、藤井陽一、吉田健一、白石友一、千葉健一、田中洋子、牧島秀樹、中川徹、久米春喜、宮野悟、小川誠司、本間之夫

第1回 Liquid Biopsy 研究会(2017年1月21日)

淡明細胞型腎細胞癌における血漿循環腫瘍 DNA 解析の有用性の検討

佐藤悠佑、藤井陽一、吉田健一、白石友一、千葉健一、田中洋子、牧島秀樹、中川徹、久米春喜、宮野悟、小川誠司、本間之夫

第105回日本泌尿器科学会総会(2017年4月22日)

淡明細胞型腎細胞癌における血漿循環腫瘍 DNA 解析の有用性の検討

佐藤悠佑、藤井陽一、吉田健一、垣内伸之、白石友一、中川徹、久米春喜、宮野悟、小川誠司、本間之夫

6 . 研究組織

(2)研究協力者

研究協力者氏名：小川誠司

ローマ字氏名：Ogawa Seishi

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。