

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09665

研究課題名（和文）Radiogenomicsに基づく進行再発子宮体癌新規治療薬とバイオマーカー開発

研究課題名（英文）Radiogenomic approach to develop the novel therapeutic agents and biomarkers for advanced and recurrent endometrial cancer

研究代表者

津吉 秀昭 (Tsuyoshi, Hideaki)

福井大学・学術研究院医学系部門・特別研究員

研究者番号：90593864

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、進行子宮体癌患者の予後を予測し、新規治療薬を開発するための radiogenomics解析の有用性を確立することである。私たちは、PET装置を使用した分子イメージング技術が、子宮体癌を含む婦人科癌の病期分類に有用であることを示した。また、PET が子宮体癌患者の再発や死亡などの予測に有用であることも示した。さらに、免疫組織化学分析やタンパク質発現解析の結果に基づいて、癌の進行を誘導する遺伝子経路に関連する画像特徴を同定する radiomics解析法を確立した。これらの結果は、子宮体癌患者における新規の予後予測マーカーと新規標的治療薬の開発につながる可能性を示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

子宮体癌は近年増加傾向にあり、特に進行再発症例は治療法が存在せず予後不良な病態である。癌組織中の体細胞突然変異の質や数の評価が、分子標的薬や免疫療法の治療効果を予測するバイオマーカーとなることが報告されているが、進行再発症例では遺伝子評価のための侵襲的な組織採取が困難である。本研究では、子宮体癌患者においてPET装置を用いた分子イメージング技術により、画像情報から遺伝子発現プロファイルを評価できるシステムを構築することで、組織採取を行わずとも画像検査のみで有効な治療法が選択できる治療バイオマーカーを確立するとともに、新たな標的経路を同定し新規治療薬の開発へと発展する可能性を示唆している。

研究成果の概要（英文）：In the present study, we aimed to establish the potential value of radiogenomics to predict outcome and develop the novel therapeutic agents for the patients with advanced endometrial cancer. We have shown that molecular imaging technology using positron emission tomography (PET) might be useful in the staging of gynecological cancers including endometrial cancer. We have also shown that PET might predict the outcome such as recurrence or death in patients with endometrial cancer. Moreover, we have established the radiomic approach to identify imaging features associated with gene pathways inducing cancer progression based on the results of immunohistochemical analysis and protein expression analysis. These findings are promising and provide important insights into developing novel prognostic marker and targeted therapy in the patients with endometrial cancer.

研究分野：産科婦人科学

キーワード：子宮体癌 分子イメージング Radiogenomics 治療バイオマーカー

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

今日の癌治療では、癌組織からの遺伝情報に基づき個々の患者に応じた治療を行う Precision Medicine が広く導入されている。特に多数の遺伝子変異を同時に検出できるがん遺伝子パネル検査が導入されたことで、遺伝子変異の種類に応じた分子標的治療薬の選択が可能となった。また癌組織中の体細胞突然変異の量を評価することで、免疫療法に対する治療効果や予後予測を行う試みも報告された。すなわち癌組織からの遺伝情報の質や量を適切に評価することで、最適な治療選択を行うことが可能となり、予後改善につなげることができるようになった。

一方、癌は単一の細胞の集まりではなく様々な性質を持った細胞の集まり、不均一性 (heterogeneity) を有していることが知られている。また、癌は進展あるいは治療によってその姿を様々に変えていくため、原発巣で摘出した癌の遺伝情報は、転移再発巣では全く異なる情報へと変化し、このことが治療抵抗性、あるいは適切な治療選択が行えない原因となっている。したがって生検などで腫瘍の一部を解析するだけではその腫瘍全体に有効な治療法を断定することができない。またすべての転移再発巣から侵襲的な生検によって組織を採取し遺伝情報を評価し直さなければ、真に効果のある治療選択を行うことが出来ない。しかし転移再発例、特に多発病巣を有する症例ではすべての病変に対し正確な遺伝情報の評価を行うことは患者の体への負担・費用面においても不可能である。そのため、組織の採取を必要としない非侵襲的な方法で、かつ腫瘍全体を評価できる手法が必要不可欠である。

2. 研究の目的

放射線の画像診断は読影するという主観的評価から、データとして客観的に解析する Radiomics 解析へとシフトし、画像データを網羅的に解析し臨床データと結び付けることで良悪性診断や治療効果判定、予後予測までも可能となりつつある。近年これらの画像データを遺伝情報と結び付けた Radiogenomics という概念が注目され、肺癌における EGFR 遺伝子変異や卵巣癌における BRCA 遺伝子変異など治療と直結する遺伝子変異の有無を画像データから診断する試みが始まっている。Radiogenomics が確立されれば、侵襲的な生検により癌組織を採取し遺伝診断を行うことが困難な進行再発癌の患者においても、画像診断から遺伝情報を知ることが可能となり適切な治療選択につなぐことが可能となる。

申請者らは、PET 装置を用いた分子イメージング技術を Radiomics 解析へ応用し研究を行ってきた。特に Texture 解析という手法を用いて画像を 3 次元として立体的にとらえることで、腫瘍全体の評価が可能となり不均一性という問題が克服された。これにより子宮頸癌の病理診断や子宮肉腫の良悪性診断が可能となった。しかし世界を含め子宮体癌における Radiomics 解析に関する研究は、これまでになされてはいなかった。

従来 Radiogenomics 研究は、ある特定の既知の遺伝子変異の有無を画像データから推測するだけのものであった。申請者らは、Radiomics 解析によって得られた画像データと、癌組織の網羅的な遺伝子データとのあらゆる相関を検証することで、侵襲的な組織採取を行わず画像検査のみで有効な治療法が選択できる治療バイオマーカーを確立し、更に予後や治療効果といった臨床データとも統合することで、新しい治療へ直結する遺伝子経路を同定し、新規治療薬の開発へとつなぐという、2 つのアプローチによって有効な治療選択肢の無い進行再発子宮体癌に対する新たな治療戦略を開発する。

3. 研究の方法

進行再発子宮体癌における Radiogenomics の確立と臨床応用に向け以下の事を計画する。

Radiomics の再現性と信頼性を検証し手技を確立する

PET 装置を用いたイメージング技術が、子宮体癌を含む婦人科癌患者の診断に有用であるかを評価する。治療前に糖代謝を評価する FDG-PET 検査が行われた症例を対象に、患者の病理学的検査結果と画像診断との相関を確認する。

次いで治療前に女性ホルモン受容体発現を評価する FES-PET 検査が行われた症例を対象に、患者の予後、すなわち再発・死亡を予測するバイオマーカーとなりうるかを確認する。

また、腫瘍の不均一性 (heterogeneity) を評価する Texture 解析を用いて、患者の病理学的検査結果との相関を確認し、非侵襲的に癌の特徴を推測可能な画像特徴を抽出し、その手技を確立する。

転移再発を予測し、かつ予防的治療の効果を確立するための、Radiogenomics にもとづいた治療戦略を樹立する

治療前患者の画像データから Radiomics 解析、具体的には糖代謝を反映する FDG-PET 画像から LIFEx と呼ばれるソフトを用いて Texture 解析を行い様々な画像データを抽出する。更に組織検体からマイクロアレイを用いて遺伝子データも抽出し、画像データとの相関を見出すことで Radiogenomics の有用性を検証することで、組織の採取を必要としない非侵襲的な方法で、かつ腫瘍全体を評価できる手法を確立する。

4．研究成果

Radiomics の再現性と信頼性を検証し手技を確立する

PET 装置を用いたイメージング技術が、子宮体癌、子宮頸癌、卵巣癌患者の病期診断に有用であることを証明した。さらには、PET 検査と従来の CT 検査を組み合わせることで、リンパ節移の評価と予後予測にも有用であることを証明した。

次いで治療前に女性ホルモン受容体発現を評価する FES-PET 検査が、子宮体癌患者の再発・死亡予測に有用であることを証明した。また、そのほとんどが予後良好といわれる早期がん患者の中から、再発の可能性のあるハイリスク症例の抽出にも有用である可能性を示した。

また腫瘍の不均一性 (heterogeneity) を評価する Texture 解析を用いて、患者の病理学的検査結果との相関を解析することによって、従来の画像検査のみでは鑑別困難であった良悪性の診断を、Texture 解析による画像特徴の抽出によってその診断を可能とした。

転移再発を予測し、かつ予防的治療の効果を確立するための、Radiogenomics にもとづいた治療戦略を樹立する

子宮体癌患者の組織検体からマイクロアレイを用いて遺伝子データを抽出し、臨床データとの相関を解析することによって、子宮体癌の進行再発に極めて重要な PI3K-AKT シグナル経路の活性化を確認した。またこれらの患者の治療前画像データから Radiomics 解析、すなわち FDG-PET 画像から LIFEx と呼ばれるソフトを用いて Texture 解析を行い様々な画像データを抽出することで、活性化した遺伝子経路と相関を示す画像特徴の同定に成功した。かつこれらの結果を免疫組織化学染色やタンパク発現解析でも確認する事で結果の信頼性を担保する事にも成功した。

すなわち Radiomics 解析によって得られた画像データと、癌組織の網羅的な遺伝子データとの相関を検証する Radiogenomics 解析によって、組織の採取を必要としない非侵襲的な方法で、かつ腫瘍全体を評価できる手法を確立することで、新規の予後予測マーカーと新規標的治療薬の開発につながる可能性を示唆している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Tsujikawa Tetsuya, Makino Akira, Mori Tetsuya, Tsuyoshi Hideaki, Kiyono Yasushi, Yoshida Yoshio, Okazawa Hidehiko	4. 巻 47
2. 論文標題 PET Imaging of Estrogen Receptors for Gynecological Tumors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 e481 ~ e488
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RLU.0000000000004258	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 山田しず佳, 津吉秀昭, 吉田好雄.	4. 巻 5(3)
2. 論文標題 エストロゲン受容体イメージングを用いた子宮体がんの新しい治療戦略.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Precision Medicine.	6. 最初と最後の頁 251-253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamada S, Tsuyoshi H, Yamamoto M, Tsujikawa T, Kiyono Y, Okazawa H, Yoshida Y.	4. 巻 62(5)
2. 論文標題 Prognostic Value of 16 ^β -18F-Fluoro-17 ^β -Estradiol PET as a Predictor of Disease Outcome in Endometrial Cancer: A Prospective Study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Nucl Med	6. 最初と最後の頁 636-642
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2967/jnumed.120.244319	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Asare-Werehene M, Tsuyoshi H, Zhang H, Salehi R, Chang CY, Carmona E, Librach CL, Mes-Masson AM, Chang CC, Burger D, Yoshida Y, Tsang BK.	4. 巻 14(4)
2. 論文標題 Plasma Gelsolin Confers Chemoresistance in Ovarian Cancer by Resetting the Relative Abundance and Function of Macrophage Subtypes.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 1039-1039
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14041039	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tsujikawa T, Anzai M, Umeda Y, Tsuyoshi H, Kosaka N, Kimura H, Okazawa H.	4. 巻 7(6)
2. 論文標題 COVID-19 pneumonia detected by [18F]FDG PET/MRI: a case with negative antigen test and chest X-ray results.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BJR Case Rep	6. 最初と最後の頁 20210131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1259/bjrcr.20210131	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsuyoshi H, Inoue D, Miyazaki Y, Kawamura H, Onuma T, Kurokawa T, Yoshida Y.	4. 巻 2022(3)
2. 論文標題 Laparoscopic surgery-associated massive subcutaneous emphysema requiring mechanical ventilation in a patient with endometriosis: a case report.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Surg Case Rep	6. 最初と最後の頁 rjac110-rjac110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jscr/rjac110	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsuyoshi H, Tsujikawa T, Yamada S, Okazawa H, Yoshida Y.	4. 巻 20(1)
2. 論文標題 Diagnostic value of 18F-FDG PET/MRI for staging in patients with endometrial cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Imaging	6. 最初と最後の頁 75-75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40644-020-00357-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsuyoshi H, Tsujikawa T, Yamada S, Okazawa H, Yoshida Y.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Diagnostic value of [18F]FDG PET/MRI for staging in patients with ovarian cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EJNMMI Res	6. 最初と最後の頁 117-117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13550-020-00712-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsuyoshi H, Tsujikawa T, Yamada S, Okazawa H, Yoshida Y.	4. 巻 11(2)
2. 論文標題 Diagnostic Value of 18F-FDG PET/MRI for Revised 2018 FIGO Staging in Patients with Cervical Cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diagnostics (Basel)	6. 最初と最後の頁 202-202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics11020202.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsujikawa T, Oikawa H, Tasaki T, Hosono N, Tsuyoshi H, Rahman MGM, Yoshida Y, Yamauchi T, Kimura H, Okazawa H.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Integrated [18F]FDG PET/MRI demonstrates the iron-related bone-marrow physiology.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 13878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-70854-w.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Orisaka Makoto, Miyazaki Yumiko, Shirafuji Aya, Tamamura Chiyo, Tsuyoshi Hideaki, Tsang Benjamin K., Yoshida Yoshio	4. 巻 20
2. 論文標題 The role of pituitary gonadotropins and intraovarian regulators in follicle development: A mini review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 169 ~ 175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12371	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kurokawa Tetsuji, Yamamoto Makoto, Onuma Toshimichi, Tsuyoshi Hideaki, Shinagawa Akiko, Chino Yoko, Yoshida Yoshio	4. 巻 20
2. 論文標題 The study protocol of the evaluation for the preventive efficacy of the HPV vaccine for persistent HPV16/18 infection in Japanese adult women: the HAKUOH study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 1056 ~ 1056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-020-07563-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsuyoshi Hideaki、Inoue Daisuke、Kurokawa Tetsuji、Yoshida Yoshio	4. 巻 46
2. 論文標題 Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for gynecological cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 1661 ~ 1671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14391	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuyoshi Hideaki、Orisaka Makoto、Fujita Yuko、Asare-Werehene Meshach、Tsang Benjamin K.、Yoshida Yoshio	4. 巻 20
2. 論文標題 Prognostic impact of Dynamin related protein 1 (Drp1) in epithelial ovarian cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 467 ~ 467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-020-06965-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 八代憲司、井上大輔、宮崎有美子、大沼利通、津吉秀昭、黒川哲司、吉田好雄	4. 巻 37
2. 論文標題 診断および治療に難渋したGartner管嚢胞の一例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本産科婦人科内視鏡学会雑誌	6. 最初と最後の頁 184-189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 江坂有希恵、井上大輔、宮崎有美子、津吉秀昭、折坂誠、黒川哲司、吉田好雄	4. 巻 21
2. 論文標題 子宮鏡下手術中に激しいスパークを生じてループ型電極が融解消失した1例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 福井大学医学部研究雑誌	6. 最初と最後の頁 45-49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 黒川哲司, 山田しず佳, 津吉秀昭, 吉田好雄	4. 巻 87
2. 論文標題 チロシキナーゼ阻害薬を用いた自験例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 産科と婦人科	6. 最初と最後の頁 1199-1202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 津吉秀昭, 井上大輔, 黒川哲司, 二川佳央, 吉田好雄	4. 巻 69
2. 論文標題 腹腔内温熱化学療法(HIPEC)の臨床試験	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 産婦人科の実際	6. 最初と最後の頁 993-1000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件(うち招待講演 2件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 津吉秀昭
2. 発表標題 ゲノム医療時代におけるHIPECの戦略
3. 学会等名 第45回日本産婦人科手術学会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津吉秀昭
2. 発表標題 FDG-PET/MRIを用いた婦人科腫瘍の診断能の検討
3. 学会等名 第27回福井大学高エネルギー医学研究センター研究発表会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津吉秀昭
2. 発表標題 子宮頸癌FIGO2018分類における18F-FDG PET/MRIの役割
3. 学会等名 Japanese Society for the Advancement of Women's Imaging (JSAWI) 2021 第22回シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津吉秀昭
2. 発表標題 FDG-PET/MRIを用いた婦人科腫瘍の診断能の検討
3. 学会等名 第26回福井大学高エネルギー医学研究センター研究発表会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津吉秀昭
2. 発表標題 Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer
3. 学会等名 7th Asia-Pacific Ovarian Cancer Laparotomic and Laparoscopic Operation (APOLLO) symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津吉秀昭
2. 発表標題 2 cases required mechanical ventilator due to massive subcutaneous emphysema during laparoscopic hysterectomy
3. 学会等名 The 21st Annual Congress of Asia-Pacific Association for Gynecologic Endoscopy and Minimally Invasive Therapy Annual Congress (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津吉秀昭
2. 発表標題 当院における進行卵巣がんの治療戦略
3. 学会等名 Ovarian Cancer Symposium in FUKUI (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津吉秀昭
2. 発表標題 FDG-PET/MRIを用いた婦人科腫瘍の診断能の検討
3. 学会等名 第25回福井大学高エネルギー医学研究センター研究発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津吉秀昭
2. 発表標題 卵巣腫瘍に対する腹腔鏡下手術におけるFDG-PET/MRIの役割
3. 学会等名 第60回産科婦人科内視鏡学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 津吉秀昭, 井上大輔, 吉田好雄	4. 発行年 2021年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 332
3. 書名 分子メカニズムから理解する婦人科がんの薬物療法	

1. 著者名 津吉秀昭, 吉田好雄	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 340
3. 書名 婦人科腫瘍治療アップデート	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------