

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09443

研究課題名（和文）卵巣明細胞癌におけるがん関連血栓症発症メカニズムの解明

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of cancer-related thrombosis in ovarian clear cell carcinoma

研究代表者

榎山 智子（KASHIYAMA, TOMOKO）

東京大学・医学部附属病院・届出研究員

研究者番号：70755719

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：卵巣癌は診断時に進行癌であることが多い。近年では既存の抗がん剤に加えてPARP阻害薬等による治療も行われているが、治療抵抗性を示すことも多く依然として予後不良の疾患である。また、卵巣癌では血栓症の合併が多く、血栓症の存在は治療経過に大きな影響を及ぼすため、卵巣癌症例における血栓の診断治療は非常に重要である。今回我々は当院での卵巣明細胞癌の血栓合併症例と非合併症例の予後を解析し、血栓合併は独立予後不良因子であることを明らかにした。さらに、卵巣悪性腫瘍における有意な血小板活性化と卵巣腫瘍切除による血小板活性の低下、血栓症の発症周辺で血小板活性が有意に上昇することが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

卵巣癌患者における血栓症の合併は、癌治療を困難にする要素の一つであるため、適切な卵巣癌治療と血栓治療の両立は重要な課題である。今回われわれが明らかにした卵巣癌患者における血小板凝集塊測定の結果から、悪性腫瘍自体による血小板活性化の背景が示され、現行の血栓における治療としての腫瘍切除の重要性がさらに示された。今後組織型特異的な血小板活性化のメカニズムを探ることで新たな血栓治療標的の確立を目指す。

研究成果の概要（英文）：Ovarian cancer is often in an advanced stage at the time of diagnosis. In recent years, treatment with PARP inhibitors and other drugs has been performed in addition to existing anticancer drugs, but it is still a disease with poor prognosis because it often shows resistance to treatment. In addition, ovarian cancer is often complicated with thrombosis, and the presence of thrombosis has a significant impact on the course of treatment, so diagnosis and treatment of thrombosis in ovarian cancer cases is very important. In this study, we analyzed the prognosis of ovarian clear cell carcinoma cases with and without thrombosis complications at our hospital and found that thrombosis complications are an independent poor prognostic factor. Furthermore, we found significant platelet activation in ovarian malignant tumors, a decrease in platelet activity due to ovarian tumor resection, and a significant increase in platelet activity around the onset of thrombosis.

研究分野：医学

キーワード：がん関連血栓症 卵巣癌 婦人科悪性腫瘍 血小板凝集塊 血小板活性化 血栓治療

1. 研究開始当初の背景

(1) 悪性腫瘍は血栓形成素因の一つとされ、悪性腫瘍診療においては、併発したがん関連血栓症いわゆる Cancer-associated Thrombosis (CAT) にしばしば遭遇する。がん患者の死因を調査した研究では、原病死が 71% を占める一方で、血栓塞栓症が直接の死因になっている症例が 9% 認められ、CAT の合併ががん患者の予後不良因子となることが報告されている。(Khorana AA, 2010) 特に進行卵巣癌では腹水貯留や全身性の炎症がベースとなりさらに血栓の病態を促進する可能性がある。

(2) 卵巣癌における血栓因子として、このような炎症を背景とした機序が関与する可能性がある。関連する機序としては卵巣明細胞癌の酸化ストレスに関与する関連経路などが考えられ、卵巣癌の発癌機序を背景とした血栓形成機序の解明する必要がある。

2. 研究の目的

(1) 東京大学医学部附属病院での卵巣明細胞癌症例における血栓合併症例と血栓非合併症例を比較し、予後との相関やその原因を明らかにする。

(2) 卵巣明細胞癌の発癌機序や免疫学的特徴に着目し、卵巣明細胞癌特有の CAT 発症のメカニズムを解明する。その予防や治療を通じて担がん患者の予後改善を目指すことを目的とした。これに当たり卵巣明細胞癌の細胞内酸化ストレスの解明とその治療標的を検討し、その下流シグナルとして卵巣明細胞癌における IL-6/NF B/PAI-1 発現経路の活性化及び NLRP3/IL-1 経路に代表されるインフラマソーム活性による自然免疫応答経路の過剰な活性化を明らかにすることを検討する。

(3) また、血栓形成のカスケードの一部に血小板の活性化も寄与していることが考えられ、酸化ストレスとは別に血小板の活性化による血栓形成のメカニズムを解明することも目的とした。本研究で、血小板凝集塊の定量化を用いて、血小板凝集塊を形成しやすい卵巣腫瘍の特徴を解明することで、卵巣癌に合併する CAT を予防するとともに治療標的の同定に繋がる可能性がある。

3. 研究の方法

(1) 東京大学医学部附属病院で 2009 年から 2019 年の 11 年間に診断された卵巣明細胞癌症例 115 例を後方視的に解析し、患者背景や血液検査所見等の因子、血栓合併や予後との相関を明らかにする。

(2) 今までの手法では血小板活性化を反映する血小板凝集塊を定量的に適切に評価することは難しいとされてきた。近年、東京大学医学部附属病院と東京大学理学部により、先端的光学技術を駆使した前述の超高速イメージングフローサイトメトリーと高速流体イメージングの統合による高精度かつハイスケールな血小板凝集塊定量評価方法が開発された(Nishikawa M, Nat Commune, 2021)。血小板凝集を画像解析し 48 μm 以上のものを血小板凝集塊と規定し、各項目で比較した。当院で治療を受けた卵巣腫瘍患者の手術前の採血検体を前方視的に収集し、血栓の前駆の状態と考えられる血小板の活性化を評価し、血栓形成のメカニズムを解明するとともに血栓リスクの評価に繋げる。

4. 研究成果

(1) 115 例の卵巣明細胞癌患者のうち、血栓症は 80 例中 12.5%、I/II 期および III/IV 期の 35 例中 42.8% に認められた。I/II 期では、5 年無増悪生存率は血栓症を有する患者で 20.6%、有さない患者で 91.8% であり、5 年全生存率はそれぞれ 50.0%、94.1% であり、血栓症を有する患者の予後は有意に不良であった(それぞれ $p < 0.0001$ および $p < 0.0001$; 図 1 左)。III/IV 期では、5 年無増悪生存率は血栓症を有する患者で 26.7%、有さない患者で 52.8% であり、5 年全生存率はそれぞれ 32.0%、62.2% であり、I/II 期と同様に、転帰は血栓症を有する患者で有意に不良であった(それぞれ $p = 0.0139$ および $p = 0.369$; 図 1 右)。血栓症は早期の卵巣明細胞癌よりも進行卵巣明細胞癌で発症しやすく、その併発は病期にかかわらず予後不良と関連することが判明した。

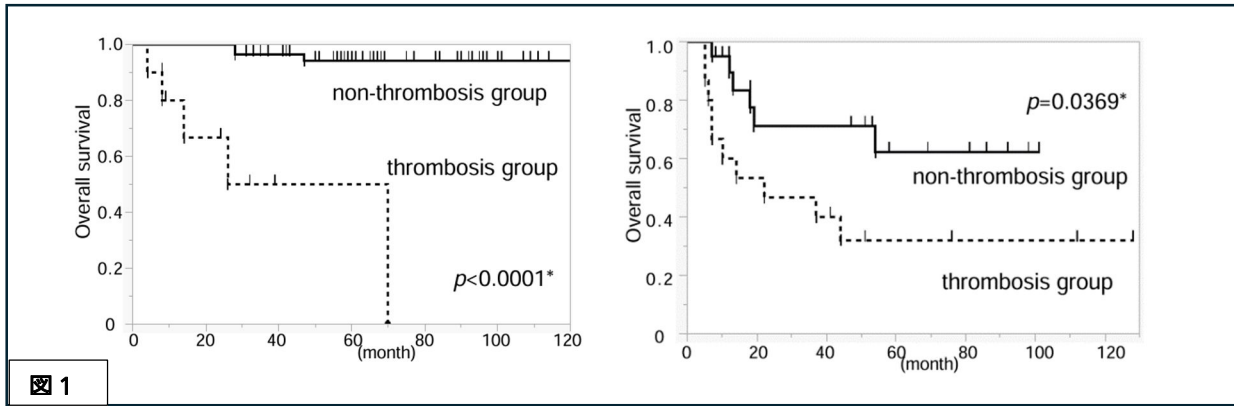


図 1

(2) 当院で治療を受けた卵巢悪性腫瘍症例 64 例 (EAOC: 卵巢明細胞癌と類内膜癌合わせて 25 例、HGS: 高異型度漿液性癌症例 19 例) 境界悪性腫瘍 16 例、良性腫瘍 49 例について、手術前の採血検体を前方視的に収集し、血小板凝集塊を、高速流体イメージングを用いて定量化した。卵巢悪性腫瘍 vs 境界悪性腫瘍 vs 良性腫瘍で、血小板凝集塊の形成を定量比較し、悪性度による違いを評価したところ良性腫瘍に比べて悪性腫瘍、境界悪性腫瘍では有意に Th₄₈ の値が亢進していた。(図 2)

次に悪性腫瘍の中でもどのような組織型で凝集塊が亢進するかを解析したが EAOC: 卵巢明細胞癌と類内膜癌合わせて 25 例、HGS 症例 19 例で比較したところ有意な差はなかった。限られた症例数での検討のため今後症例を増やして再度解析する予定である。十分な症例数の蓄積に基づき、(1)悪性度と血小板凝集塊の形成について、(2)組織型による血小板凝集塊形成の違いを検討する。特に血小板凝集塊が高い症例に注目して、血小板凝集塊が形成される原因を多方面から検討する。

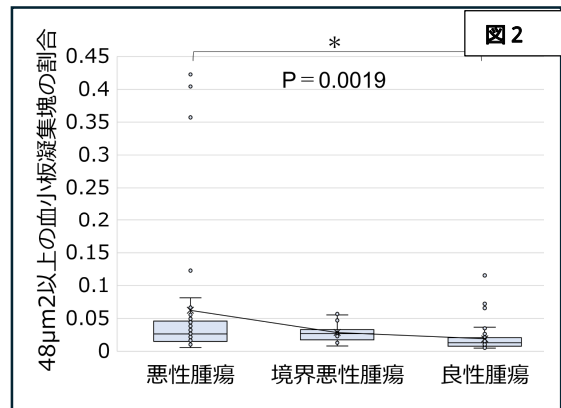


図 2

(3) また悪性腫瘍患者においてどのようなイベントが血小板凝集塊の亢進に関わるかを検討した。腫瘍摘出前と腫瘍摘出後の定常状態 (術後の影響を除くために術後 1 ヶ月後付近を定常状態とした) を比較すると血小板凝集塊は腫瘍摘出後に著明に低下することがわかった。(図 3) 固形腫瘍自体による血小板活性化の影響が考えられ、血小板凝集亢進症例と非亢進症例について RNA-seq 解析を実施し、腫瘍における血小板活性化因子の解析を行う方針である。

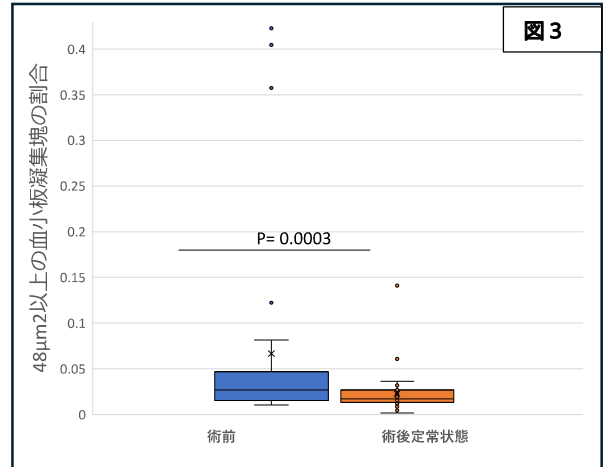


図 3

< 引用文献 >

1. Venous Thromboembolism and Prognosis in Cancer Alok A. Khorana, James P. Thromb Res. 2010 June ; 125(6): 490-493

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔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
研究分担者	田口 歩 (TAGUCHI AYUMI) (60756782)	東京大学・医学部附属病院・届出研究員 (12601)	
研究分担者	谷川 道洋 (TANIKAWA MICHIIRO) (70706944)	東京大学・医学部附属病院・届出研究員 (12601)	

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
---------	---------