

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09486

研究課題名（和文）難治性卵巣粘液性癌に対する新たな治療戦略の開発

研究課題名（英文）Development of a New Treatment Strategy for Refractory Ovarian Mucinous Carcinoma

研究代表者

島田 宗昭（SHIMADA, Muneaki）

東北大学・未来型医療創成センター・教授

研究者番号：40362892

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）： 難治性卵巣粘液性癌を含む婦人科がん患者の血漿メタボローム解析により、一般住民コホートに比して、血漿中のアミノ酸やリン脂質をはじめとする代謝物に有意な増加または低下が認められ、診断、予後および治療効果と関連する複数の代謝物が変動することが確認され、予測医療に有用なバイオマーカー探索の可能性が示された。血漿のプロテオーム解析を追加し、難治性婦人科がんの治療標的探索を目指す統合解析を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

利便性の高い血液検体（血漿）を用いた絶対定量可能なメタボローム解析により、難治性希少癌を含む婦人科癌の早期診断、予後・治療効果予測を可能とする多層的オミックス解析の有用性を示した本研究成果により難治性婦人科癌に対する治療の精緻化が期待される。プロテオーム解析を含む多層的オミックス解析により抽出された標的に着目したReverse translational researchにより卵巣粘液性癌をはじめとする難治性婦人科癌の治療開発が期待される。

研究成果の概要（英文）： A plasma metabolome analysis of patients with gynecological cancer, including refractory ovarian mucinous carcinoma, revealed significant increases or decreases in metabolites such as amino acids and phospholipids in plasma compared to a general population cohort, confirming that multiple metabolites related to diagnosis, prognosis, and treatment efficacy fluctuate, indicating the potential for the search for biomarkers useful for predictive medicine. We are conducting an integrated analysis that aims to explore treatment targets for refractory gynecological cancers by adding plasma proteome analysis.

研究分野： 婦人科腫瘍学

キーワード： 卵巣粘液性癌 婦人科難治性希少がん メタボローム解析 多層的オミックス解析

1. 研究開始当初の背景

本邦における卵巢悪性腫瘍は増加傾向にある。卵巢悪性腫瘍の90%以上を占める卵巢癌は自覚症状に乏しく、予後不良な進行がん症例(III/IV期)は約30%であり、女性生殖器悪性腫瘍の中で最も死亡者数の多い疾患である。近年、血管新生阻害薬であるBevacizumabやPARP阻害薬が保険適用され進行・再発卵巢癌の予後改善が期待されている。しかしながら、このような新たな治療開発による予後改善は主に高異型度漿液性癌・類内膜癌症例でみられ、アジアに高い頻度でみられる難治性希少癌である明細胞癌や粘液性癌に対する治療改善効果は極めて限定的である。卵巢明細胞癌に対する治療開発は免疫チェックポイント阻害薬や選択的PI3K阻害薬を用いた新たな治療開発の可能性が報告されつつあるが、粘液性癌に対する治療開発は直近25年間、全く進んでいない。

2. 研究の目的

本研究では、粘液性癌のみならず、粘液性癌の発生源地である(1)粘液性境界悪性腫瘍、(2)粘液性嚢胞腺腫ならびに(3)転移性卵巢粘液性癌(胃癌、小腸癌、結腸癌、膵癌等)の組織検体を用いたオミックス解析を行い、病理診断精度向上を目指す。特に、予後不良な侵入型粘液性癌に着眼して治療標的遺伝子を同定、卵巢粘液性癌の免疫微小環境における分子機構を解明し、難治性粘液性癌に対して高い抗腫瘍効果を有する新規薬物療法を開発する。研究代表者は婦人科悪性腫瘍研究機構(JGOG)においてPARP阻害薬のReal world databaseを構築し、日本人に最適な進行・再発卵巢癌に対する治療開発を目的とした国内外の臨床研究グループ、産学連携事業を展開している。また、東北メディカル・メガバンク機構(ToMMo)とJGOGとの協働によるJGOG-ToMMo Biobank事業を主導し、メタボローム解析やプロテオーム解析をはじめとする多層的オミックス解析と臨床情報との統合解析を可能とする基盤を整備した。

本研究成果を基盤とし、粘液性癌を含む婦人科難治性希少がんに対する早期診断・再発モニタリング、治療効果・予後予測に有用なバイオマーカーの探索、治療抵抗性の起因となる標的探索を行うことにより、卵巢粘液性癌を含む難治性希少婦人科癌の更なる予後改善の実現を目指す。

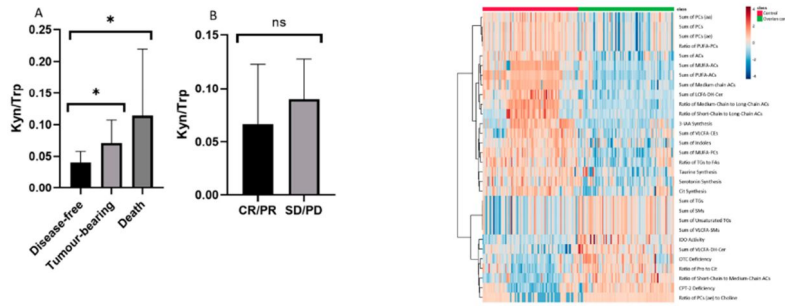
3. 研究の方法

研究開始当初、卵巢粘液性癌(原発性、転移性)境界悪性腫瘍のゲノム解析を試みようとしたが、極めて希少である進行卵巢粘液性癌症例の生体試料収集はコロナ感染による診療制限の影響に加わり、極めて鈍化し、ゲノム解析の進捗は遅れていた。このような状況において、これまで進めてきたメタボローム解析が卵巢癌、子宮頸癌、子宮体癌など婦人科癌に対する化学療法感受性、予後予測などを含めた予測医療実現に有用性である可能性が示されつつあった。また、治療標的探索などへの有用性が期待される生体試料(血漿・腫瘍組織)を用いたプロテオーム解析の解析基盤も整備されたことから、多層的オミックス解析を進める方針を加え、研究課題である卵巢粘液性癌を含めた難治性婦人科希少癌を対象とする多層的オミックス解析と臨床情報との統合解析に研究方法を変更した。なお、Biocrates MxP(R) Quant 500 kit (Biocrates Life Science AG, Innsbruck, Austria)を用いて628代謝物の血漿メタボローム解析を行い、ToMMoに保管されている一般住民コホートのメタボローム解析情報を用いて代謝物プロファイリングの突合解析を行った。

4. 研究成果

本研究の対象である卵巢粘液性癌を含む卵巢がん患者の生体試料を用いたメタボローム解析に基づく臨床情報との統合解析により診断、化学療法感受性・予後の予測、治療標的の同定などに有用であることを報告した¹⁾。東北大学病院(TUH)で治療した進行卵巢がん患者80名の血漿中の尿毒症毒素(UTx)を含む624種類の代謝物を超高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析計(UHPLC-MS/MS)を用いて解析した。東北メディカル・メガバンクに保管されている健康人を比較対照として突合解析を行うと、進行卵巢癌患者では77種類の代謝物が有意に増加し、114種類の代謝物が有意に減少していた。特に、リゾホスファチジルコリンとホスファチジルコリンの濃度低下とトリグリセリドの濃度上昇が観察され、進行卵巢癌患者に特徴的な代謝プロファイルが示された。トリプトファンに対するキヌレニンの比率が高いほど、進行卵巢癌患者の予後不良であり、UTxの一つであるキヌレニンは、EOCの予後予測と関連する可能性がある。今回の結果から、血漿メタボローム解析は、進行卵巢癌の診断のみならず、UTxの変動による予後予測や化学療法への反応性の評価にも有用であることが示された。

この結果を踏まえて、メタボローム解析を加えた多層的オミックス解析により本研究対象である卵巢粘液性癌を含めた難治性希少卵巢癌に対する新規治療標的の開発、治療効果・予後の予測を実現化するために卵巢がん検体350例のメタボローム解析を行った。現在、卵巢癌の検体を組織型別、進行期別などの解析を進めており、卵巢粘液性癌に対する診断、化学療法感受性・予後を予測するメタボロームプロファイルを明らかにしつつ、治療標的の探索が期待されるプロテオーム解析を完了し、統合解析結果を取り纏めている。



TUH で治療した子宮頸癌 49 例の患者と ToMMo で保管している健常人 52 名を対象とし、血漿メタボローム解析を行った。健常人に比して、子宮頸癌症例では 49 の代謝物が有意に上昇、75 の代謝物が有意に低下していた。特に、代謝物 A、代謝物 B の増加、代謝物 C、代謝物 D、代謝物 E、代謝物 F、代謝物 G の減少は、子宮頸癌症例に特徴的でした²⁾。また、子宮頸癌に対する主軸治療法の一つである放射線治療の感受性群と非感受性群で代謝物プロファイルと比較した結果、治療抵抗性群では必須脂肪酸 A、核酸、代謝物 H の代謝に著しい変動がみられた。

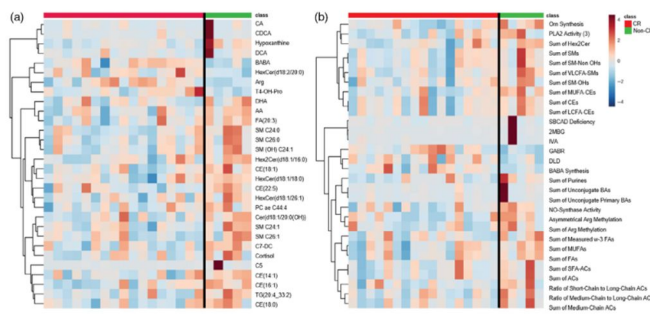
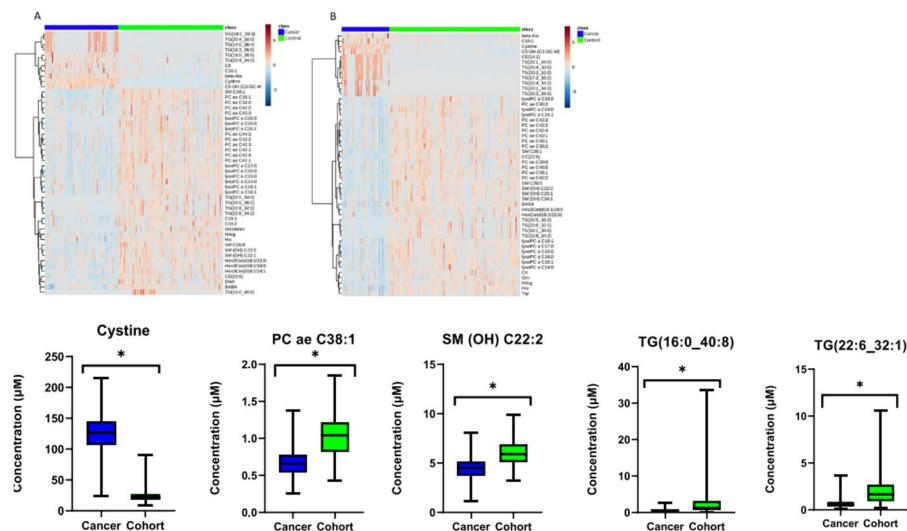


FIGURE 5 Comparison of metabolic profiles in patients with UCC by radiation sensitivity. (a) Hierarchical clustering of metabolites in CR (complete response) and non-CR groups. (b) Heatmap of MetaboINDICATOR™ hierarchical clustering of the metabolic profiles in CR and non-CR groups.

子宮内膜癌 142 例のメタボローム解析の結果、代謝物 H の増加、代謝物 I と J の減少が明らかであり、多変量受信機特性曲線に基づく探索的形跡の結果、上位 5 代謝物を指標とした曲線下面積 (AUC) は 0.975 (95%CI; 0.936- 1.00) であった³⁾。子宮内膜癌患者において有意に変化した代謝物から、MetaboINDICATOR™を用いて 232 個のパラメータを算出し、各代謝経路を特定した。健常人に比して、子宮内膜癌患者は、4 つのアミノ酸関連、4 つの脂肪酸代謝関連、生体アミン代謝関連指標などに変化がみられ、子宮内膜癌患者において、代謝物 K と代謝物 L の有意な増加、代謝物 M と代謝物 N の有意な減少など、代謝物濃度の変動が示された。



婦人科悪性腫瘍の血液検体 (血漿) (卵巣癌: 372 検体、子宮体癌: 229 検体、子宮頸癌: 207 検体) を用いたメタボローム解析情報と ToMMo に保管されている一般住民コホートのメタボローム解析情報を用いて代謝物プロファイリングの突合解析の結果、いずれの婦人科がんにおいても、一般住民コホートに比して血漿中のアミノ酸やリン脂質をはじめとする代謝物に有意な増加または低下が認められ、治療効果と関連する複数の代謝物の変動が確認された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 5件）

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 Hishinuma Eiji, Shimada Muneaki, Matsukawa Naomi, Shima Yoshiko, Li Bin, Motoike Ikuko N., Shibuya Yusuke, Hagihara Tatsuya, Shigeta Shogo, Tokunaga Hideki, Saigusa Daisuke, Kinoshita Kengo, Koshihara Seizo, Yaegashi Nobuo | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Identification of predictive biomarkers for endometrial cancer diagnosis and treatment response monitoring using plasma metabolome profiling | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Cancer & Metabolism | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40170-023-00317-z | 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 Hishinuma Eiji, Shimada Muneaki, Matsukawa Naomi, Li Bin, Motoike Ikuko N., Hagihara Tatsuya, Shigeta Shogo, Tokunaga Hideki, Saigusa Daisuke, Kinoshita Kengo, Koshihara Seizo, Yaegashi Nobuo | 4. 巻 49 |
| 2. 論文標題 Identification of predictive biomarkers for diagnosis and radiation sensitivity of uterine cervical cancer using wide targeted metabolomics | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research | 6. 最初と最後の頁 2109 ~ 2117 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.15709 | 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 Matsuo Koji, Matsuzaki Shinya, Maeda Michihide, Rau Alesandra R., Yoshihara Kosuke, Tamura Ryo, Shimada Muneaki, Machida Hiroko, Mikami Mikio, Klar Maximilian, Roman Lynda D., Wright Jason D., Sood Anil K., Gershenson David M. | 4. 巻 6 |
| 2. 論文標題 Uptake and Outcomes of Neoadjuvant Chemotherapy Among US Patients With Less Common Epithelial Ovarian Carcinomas | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 JAMA Network Open | 6. 最初と最後の頁 e2318602 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamanetworkopen.2023.18602 | 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 Shigeta S, Shimada M, Suzuki S, Kajiyama H, Oda K, Takehara K, Mandai M, Aoki D, Enomoto T, Okamoto A. | 4. 巻 6 |
| 2. 論文標題 An Attempt to Develop a New Treatment Strategy for Rare Refractory Gynecological Malignancies: The Japanese Gynecologic Oncology Group | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 JMA Journal | 6. 最初と最後の頁 527 ~ 531 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31662/jmaj.2023-0024 | 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 Hishinuma E, Shimada M, Matsukawa N, Saigusa D, Li B, Kudo K, Tsuji K, Shigeta S, Tokunaga H, Kumada K, Komine K, Shirota H, Aoki Y, Motoike IN, Yasuda J, Kinoshita K, Yamamoto M, Koshiba S, Yaegashi N. | 4. 巻 13(7) |
| 2. 論文標題 Wide-Targeted Metabolome Analysis Identifies Potential Biomarkers for Prognosis Prediction of Epithelial Ovarian Cancer. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Toxins (Basel) | 6. 最初と最後の頁 461 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/toxins13070461. | 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 - |

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 萩原達也, 島田宗昭, 菱沼英史, 李 實, 橋本栄文, 栃木実佳子, 遠藤 俊, 清水孝規, 湊 純子, 渋谷祐介, 橋本千明, 石橋ますみ, 重田昌吾, 徳永英樹, 八重樫伸生 |
| 2. 発表標題 子宮体癌における血漿メタボローム解析による新規バイオマーカーの探索 |
| 3. 学会等名 第65回日本婦人科腫瘍学会 高得点演題 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Muneaki Shimada |
| 2. 発表標題 How to treat Non-high grade serous carcinoma - Low-grade serous carcinoma, Clear cell carcinoma, Mucinous carcinoma- |
| 3. 学会等名 International Gynecologic Cancer Society 2023, Master Session, Seoul (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 萩原達也, 島田宗昭, 菱沼英史, 湊 純子, 橋本千明, 石橋ますみ, 重田昌吾, 永井智之, 徳永英樹, 八重樫伸生 |
| 2. 発表標題 ワイドターゲットメタボロミクスによる子宮頸癌の診断および放射線感受性予測バイオマーカーの同定 |
| 3. 学会等名 第64回日本婦人科腫瘍学会 高得点演題 |
| 4. 発表年 2022年 |

〔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 | 徳永 英樹 (TOKUNAGA Hideki) (30595559) | 東北大学・医学系研究科・准教授 (11301) | |
| 研究 分担者 | 重田 昌吾 (SHIGETA Shogo) (90842633) | 東北大学・大学病院・講師 (11301) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|