

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26253080

研究課題名(和文) 真に実用可能な、卵巣癌の薬剤感受性予測バイオマーカーの確立

研究課題名(英文) Establishment of utilized predictive biomarkers of chemo sensitivity for ovarian cancer patients

研究代表者

小西 郁生 (Konishi, Ikuo)

京都大学・医学研究科・名誉教授

研究者番号：90192062

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,100,000円

研究成果の概要(和文)：卵巣癌においてどの症例にどの薬物療法が有用であるかを示すバイオマーカーを確立し、治療個別化を行うことが、予後改善のためには喫緊の課題である。我々は卵巣癌高異軽度漿液性癌が、遺伝子発現プロファイルにより予後の異なる4つのサブグループにわかれ、この分類方法が卵巣癌標準治療であるTC(タキサンとプラチナ)療法のそれぞれ薬剤の感受性に関連することを見出し、遺伝子発現プロファイルと相關する病理組織細分類を提唱し、背景にある腫瘍微小環境の特性を明らかにした。これらは化学療法選択の個別化治療を実践するうえで予測バイオマーカーとなりうる。

研究成果の概要(英文)：Prognoses of ovarian cancer have improved with the paclitaxel-carboplatin regimen. However, it remains unclear which cases exhibit a genuine benefit from taxane or from platinum. We aimed to predict taxane and platinum sensitivity via gene expression. Recently, The Cancer Genome Atlas data revealed four molecular subtypes of high-grade serous ovarian carcinoma (HGSOC) exhibiting distinct prognoses. We developed four novel HGSOC histopathological subtypes by focusing on tumor microenvironment and unraveled its mechanism. We discovered that the Mesenchymal Transition type which represents the "Mesenchymal" gene expression subtype could respond better to a dose dense taxane combined with carboplatin (ddTC) rather than a conventional taxane and carboplatin (TC) treatment. This new pathological classification reflecting HGSOC gene expression subtypes leads to individualization of chemotherapy treatments.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：卵巣癌 化学療法予測 個別化治療 タキサン

1. 研究開始当初の背景

卵巣癌は婦人科悪性腫瘍で最も予後不良の疾患である。診断時に腹腔内播種性転移を伴うことが多く、薬物療法が重要な役割を担う。卵巣癌に対する化学療法はランダム化比較試験を経てパクリタキセル(T)とカルボプラチン(C)を組み合わせTC療法が標準治療となった。その後、Tの用量を増やしたdose-dense TCや、TCにベバシズマブを加えたレジメンも有効とされた。しかし卵巣癌の性質は多様で、薬剤感受性は個々の症例で大きく異なる。今後はランダム化比較試験ではなく、患者ごとにバイオマーカーに基づいて薬剤感受性を予測し、最適な薬剤を用いる「個別化治療の臨床試験を推進すべきと考えられる。しかし、化学療法剤やベバシズマブの感受性を予測するバイオマーカーはまだない。

2. 研究の目的

本研究は、卵巣癌に対して、現行の承認薬の中から最適なレジメンを個々の患者に提供する治療戦略の確立を目的とする。卵巣癌治療における個別化ストラテジーを導入する。

3. 研究の方法

1)腫瘍の発現アレイなどのゲノムワイドなデータの集積、2)実際の臨床における薬剤感受性、そして、3)摘出した腫瘍をNOG-SCIDマウスに移植することで得られる”Patient Derived Xenograft”の薬剤感受性を比較し、真に臨床に使える薬剤感受性予測バイオマーカーを確立する。

4. 研究成果

これまで卵巣癌高異軽度漿液性癌が、遺伝子発現プロファイルにより予後の異なる4つの分類されることがすでに報告されているが、我々はこの分類方法が卵巣癌標準治療であるTC(タキサンとプラチナ)療法のそれぞれ薬剤の感受性に関連すること、およびその遺伝子発現サブタイプと相関する病理組織細分類を報告した。

さらに本研究では、卵巣癌の個別化医療を実践するために、卵巣癌を層別化し、それぞれの病態に応じた腫瘍微小環境を反映するシグナルと腫瘍免疫との関係性を明らかにし、個別化治療の根拠となる生物学的因子を複数同定した。これらは既知のみならず新規の薬物療法の感受性を予測するバイオマーカーになりうることを示した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計12/40件)

1 Horikawa N, Abiko K, Matsumura N, Hamanishi J, Baba T, Yamaguchi K,

Yoshioka Y, Koshiyama M, Konishi I.

Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Ovarian Cancer Inhibits Tumor Immunity through the Accumulation of Myeloid-Derived Suppressor Cells.

Clin Cancer Res. 2017 Jan 15;23(2):587-599.

pii: clincanres.0387.2016.

2 Abou-Taleb H, Yamaguchi K, Matsumura N, Murakami R, Nakai H, Higasa K, Amano Y, Abiko K, Yoshioka Y, Hamanishi J, Koshiyama M, Baba T, Yamada R, Matsuda F, Konishi I, Mandai M.

Comprehensive assessment of the expression of the SWI/SNF complex defines two distinct prognostic subtypes of ovarian clear cell carcinoma.

Oncotarget. 2016 Aug 23;7(34):54758-54770.

doi: 10.18632/oncotarget.10181.

3 Suppression of ABHD2, identified through a functional genomics screen, causes anoikis resistance, chemoresistance and poor prognosis in ovarian cancer.

Yamanoi K, Matsumura N, Murphy SK, Baba T, Abiko K, Hamanishi J, Yamaguchi K, Koshiyama M, Konishi I, Mandai M.

Oncotarget. 2016 Jul 26;7(30):47620-47636.

doi: 10.18632/oncotarget.9951.

4 Murakami R, Matsumura N, Brown JB, Wang Z, Yamaguchi K, Abiko K, Yoshioka Y, Hamanishi J, Baba T, Koshiyama M, Mandai M, Yamada R, Konishi I.

Prediction of taxane and platinum sensitivity in ovarian cancer based on gene expression profiles.

Gynecol Oncol. 2016 Apr;141(1):49-56.

doi: 10.1016/j.ygyno.2016.02.027.

5 Murakami R, Matsumura N, Mandai M, Yoshihara K, Tanabe H, Nakai H, Yamanoi K, Abiko K, Yoshioka Y, Hamanishi J, Yamaguchi K, Baba T, Koshiyama M, Enomoto T, Okamoto A, Murphy SK, Mori S, Mikami Y, Minamiguchi S, Konishi I.

Establishment of a Novel Histopathological Classification of High-Grade Serous Ovarian Carcinoma Correlated with Prognostically Distinct Gene Expression Subtypes.
Am J Pathol. 2016 May;186(5):1103-13.
doi: 10.1016/j.ajpath.2015.12.029.

6 Peng J, Yoshioka Y, Mandai M, Matsumura N, Baba T, Yamaguchi K, Hamanishi J, Kharma B, Murakami R, Abiko K, Murphy SK, Konishi I.

The BMP signaling pathway leads to enhanced proliferation in serous ovarian cancer-a potential therapeutic target.
Mol Carcinog. 2016 Apr;55(4):335-45.
doi: 10.1002/mc.22283.

7 Peng J, Hamanishi J, Matsumura N, Abiko K, Murat K, Baba T, Yamaguchi K, Horikawa N, Hosoe Y, Murphy SK, Konishi I, Mandai M.

Chemotherapy Induces Programmed Cell Death-Ligand 1 Overexpression via the Nuclear Factor- κ B to Foster an Immunosuppressive Tumor Microenvironment in Ovarian Cancer.
Cancer Res. 2015 Dec 1;75(23):5034-45.

8 Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, Minami M, Kawaguchi A, Murayama T, Kanai M, Mori Y, Matsumoto S, Chikuma S, Matsumura N, Abiko K, Baba T, Yamaguchi K, Ueda A, Hosoe Y, Morita S, Yokode M, Shimizu A, Honjo T, Konishi I.

Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer.
J Clin Oncol. 2015 Dec 1;33(34):4015-22.

9 Abiko K, Matsumura N, Hamanishi J, Horikawa N, Murakami R, Yamaguchi K, Yoshioka Y, Baba T, Konishi I, Mandai M.

IFN- γ from lymphocytes induces PD-L1 expression and promotes progression of ovarian cancer.
Br J Cancer. 2015 Apr 28;112(9):1501-9.

10 Hamanishi J, Mandai M, Matsumura N, Abiko K, Baba T, Konishi I.

PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment: perspectives and issues.
Int J Clin Oncol. 2016 Jun;21(3):462-73.
Review.
10.1007/s10147-016-0959-z

11 「卵巣癌のゲノム解析と個別化治療の展望」

松村謙臣、山口建、村上隆介、万代昌紀、小西郁生
癌と化学療法 43 巻 1 号 2016 p. 1316-1320

12 「high-grade 漿液性腺癌のゲノム多様性について」

松村謙臣、小西郁生
臨床婦人科産科 69 巻 1 号 p.113-117, 2015

〔学会発表〕(計 20/59 件)

学会発表

1 VEGF in ovarian cancer suppresses T cell activity by eliciting Myeloid Derived Suppressor Cells (MDSC) into tumor microenvironment

Naoki Horikawa, Kaoru Abiko, Junzo Hamanishi, Tsukasa Baba, Ken Yamaguchi, Ikuo Konishi, Noriomi Matsumura

16th Biennial meeting of the International Gynecological Cancer Society、リスボン 2016/10/29

2 The investigation for overcoming platinum resistance of Ovarian Clear Cell Carcinoma with chromosome 17q amplification

Sachiko Kitamura, Ken Yamaguchi, Ryusuke Murakami, Kaoru Abiko, Junzo Hamanishi, Tsukasa Baba, Noriomi Matsumura

がんプロ 5 大学連携 香港合同教育

2016/10/28

3 「卵巣癌において EMT 誘導因子 Snail は CXCR2 を介して MDSC の腫瘍への浸潤を促進する」

滝真奈、安彦郁、馬場長、濱西潤三、山口建、堀川直城、小西郁生、松村謙臣

第 75 回日本癌学会学術総会、平成 28 年 10 月 6 日～8 日

4 "Expression of VISTA on the tumor cells and its negative regulatory function"

Kumuruz Murat, Junzo Hamanishi, Noriomi Matsumura, Kaoru Abiko, Naoki Horikawa, Tsukasa Baba, Ken Yamaguchi, Budiman Kharma, Ikuo Konishi

第 75 回日本癌学会学術総会、平成 28 年 10 月 6 日～8 日

5 英語口演 "Integrated analyses of single nucleotide variants and copy number variants by means of exome sequence for ovarian clear cell carcinoma."

村上 隆介、松村 謙臣、山口 建、安彦 郁、濱西 潤三、馬場 長、越山 雅文、万代 昌紀、小西 郁生

第 58 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会、平成 28 年 7 月 8 日～10 日

6 "Identification through a functional genomics screen of factors whose down-regulation enhances the cancer stem cell population in ovarian cancer"

Koji Yamanoi, Noriomi Matsumura, Kaoru Abiko, Ken Yamaguchi, Junzo Hamanishi, Tsukasa Baba, Masafumi Koshiyama, Ikuo Konishi

第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会、平成 28 年 4 月 21 日～24 日

7 "Establishment of ovarian cancer patient-derived-xenograft"

Sachiko Kitamura, Noriomi Matsumura, Ryusuke Murakami, Tsukasa Baba, Kaoru Abiko, Junzo Hamanishi, Ken Yamaguchi, Yumiko Yoshioka, Masafumi Koshiyama, Ikuo Konishi

第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会、平成 28 年 4 月 21 日～24 日

8 International Session Award Candidate1

英語口演 "EMT-related gene Snail inhibits anti-tumor immunity in ovarian cancer through recruitment of MDSC"

Mana Taki, Kaoru Abiko, Noriomi Matsumura, Tsukasa Baba, Junzo Hamanishi, Ken Yamaguchi, Masafumi Koshiyama, Yumiko Yoshioka, Naoki Horikawa, Ikuo Konishi

第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会、平成 28 年 4 月 21 日～24 日

9 International Session Mini Workshop1

英語口演 "Four pathological subtypes of high-grade serous adenocarcinoma of ovary, Fallopian tube and peritoneum indicate distinct clinical features and prognosis"

Takuma Ohsuga, Ken Yamaguchi, Ryusuke Murakami, Noriomi Matsumura, Kaoru Abiko, Yumiko Yoshioka, Junzo Hamanishi, Masafumi Koshiyama, Eiji Kondoh, Tsukasa Baba, Ikuo Konishi

第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会、平成 28 年 4 月 21 日～24 日

10 " Identification through functional genomics screening of factors whose downregulation enhances the side population in ovarian cancer."

Noriomi Matsumura, Koji Yamanoi, Susan K Murphy, Junzo Hamanishi, Kaoru Abiko, Ken Yamaguchi, Tsukasa Baba, Masafumi Koshiyama, Ikuo Konishi

An AACR Special Conference on Advances in Ovarian Cancer Research, Oct 17-20, 2015

11 " Chemoimmunotherapy with PD-1 blockade and paclitaxel induce a potent antitumor immunity in ovarian cancers."

Junzo Hamanishi, Jin Peng, Noriomi Matsumura, Kaoru Abiko, Tsukasa Baba, Ken Yamaguchi, Ikuo Konishi, Masaki Mandai

An AACR Special Conference on Advances in Ovarian Cancer Research, Oct 17-20, 2015

12 "Inhibition of Snail-induced EMT promotes anti-tumor immune response in ovarian cancer"

Mana Taki, Kaoru Abiko, Noriomi Matsumura, Tsukasa Baba, Junzo Hamanishi, Naoki Horikawa, Ikuo Konishi

An AACR Special Conference on Advances in Ovarian Cancer Research, Oct 17-20, 2015

13 "Expression of VEGF in ovarian cancer suppresses tumor immunity through recruitment of myeloid derived suppressor cells"

Naoki Horikawa, Kaoru Abiko, Noriomi

Matsumura, Junzo Hamanishi, Susan K Murphy, Tsukasa Baba, Ken Yamaguchi, Masafumi Koshiyama, Ikuo Konishi

An AACR Special Conference on Advances in Ovarian Cancer Research, Oct 17-20, 2015

14 " Inhibition of EMT promotes antitumor immunity in ovarian cancer model"

Mana Taki, Kaoru Abiko, Noriomi Matsumura, Tsukasa Baba, Junzo Hamanishi, Ken Yamaguchi, Masafumi Koshiyama, Naoki Horikawa, Ikuo Konishi

第 74 回日本癌学会学術総会、平成 27 年 10 月 8 日～10 日

15 英語口演 " VEGF expressed in ovarian cancer suppresses tumor immunity through induction of MDSC "

Naoki Horikawa, Kaoru Abiko, Junzo Hamanishi, Noriomi Matsumura, Tsukasa Baba, Ken Yamaguchi, Yumiko Yoshioka, Ikuo Konishi

第 74 回日本癌学会学術総会、平成 27 年 10 月 8 日～10 日、名古屋国際会議場、名古屋市

16 英語口演 Down regulation of STAT1 confers Cisplatin sensitivity in Serous Papillary Endometrial Cancer "

Xiang Zeng, Budiman Kharmas, Tsukasa Baba, Noriomi Matsumura, Kaoru Abiko, Junzo Hamanishi, Ken Yamaguchi, Masafumi Koshiyama, Ikuo Konishi

第 74 回日本癌学会学術総会、平成 27 年 10 月 8 日～10 日

17 Integrated analysis of single

nucleotide variants and copy number variants in ovarian clear cell carcinoma”

Ryusuke Murakami, Noriomi Matsumura, Ken Yamaguchi, Kaoru Abiko, Yumiko Yoshioka, Junzo Hamanishi, Tsukasa Baba, Masafumi Koshiyama, Masaki Mandai, Ikuo Konishi

第 74 回日本癌学会学術総会、平成 27 年 10 月 8 日～10 日

18 シンポジウム英語口演「Genomic Alterations of Ovarian Clear Cell Carcinoma (ゲノム解析によって明らかとなった卵巣明細胞腺癌の病態)」

松村謙臣、村上隆介、日笠幸一郎、堤孝信、J.B. Brown、Hisham Abou-Taleb、濱西潤三、山口建、安彦郁、馬場長、越山雅文、山田亮、松田文彦、奥野恭史、小西郁生
第 57 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
平成 27 年 8 月 7 日～9 日

19 教育シンポジウム:「がん治療医のためのバイオインフォマティクス実践講座」

タスクフォース:「がん研究者のための、本当にわかるゲノム解析実践講座」

松村謙臣 奥野恭史 村上隆介 鎌田真由美

第 53 回日本癌治療学会学術集会 平成 27 年 10 月 29 日

20 口演:臨床医学研究者が利用できるオミクス解析パイプラインの構築にむけて

村上隆介, 松村謙臣, 日笠幸一郎, 堤孝信, J.B. Brown, 鎌田真由美, 濱西潤三, 山口建, 安彦郁, 馬場長, 越山雅文, 山田亮, 松田文彦, 奥野恭史, 小西郁生, 万代昌紀

生命医薬情報学連合大会(JSBi2015)若手合同セッション:「生命・化学・医療情報学は連携できるのか?」2015 年 10 月 30 日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小西 郁生(KONISHI, Ikuo)
京都大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 90192062

(2) 研究分担者

森 誠一(MORI, Seich)
公益財団法人がん研究会・がん研究所
がんゲノム研究部・主任研究員
研究者番号: 10334814

岡本 愛光(AIKOU, Okamoto)
東京慈恵会医科大学・医学部・教授
研究者番号: 20204026

松田 文彦(MATSUDA, Fumihiko)
京都大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 50212220

山田 亮(YAMADA, Ryo)
京都大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 50301106

松村 謙臣(MATSUMURA, Noriomi)
京都大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号: 20452336

馬場 長(BABA, Tsukasa)
京都大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号: 60508240

濱西 潤三(HAMANISHI, Junzo)
京都大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号: 80378736

山口 建(YAMAGUCHI, Ken)
京都大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号: 20378772

安彦 郁(ABIKO, Kaoru)
京都大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号: 20508246

(3) 連携研究者 該当なし

(4) 研究協力者 該当なし