

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 1 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462521

研究課題名(和文) ケモゲノミクスを用いた子宮頸癌に対する個別化治療の開発

研究課題名(英文) Integrated analysis of cervical cancer using chemogenomics and radioimaging

研究代表者

吉岡 弓子 (Yoshioka, Yumiko)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：10402918

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：子宮頸癌に対して細胞株を用いた基礎研究および患者サンプルを用いた臨床研究を行った。術前化学療法(NAC)にて腫瘍が縮小した群と、縮小しなかった群で、手術検体のケモゲノミクス解析にて感受性signatureを抽出すると共に、患者血清の遺伝子多型解析にてUGT1A1の意義を見出した。また、リンパ節転移を伴う症例ではTGF- β シグナル経路が亢進しており、pSMAD3の特殊染色パターンが転移好性のバイオマーカーとして有効であることを示した。NACおよび手術療法の妥当性について自験例と多施設共同研究にて安全性を示すと共に、腫瘍活性をMRI画像で評価するラジオミクス解析を進めた。

研究成果の概要(英文)：To investigate the efficacy of neoadjuvant chemotherapy (NAC) followed by radical hysterectomy for cervical cancer, translational research in vitro, in silico, and in vivo was conducted.

Microarray analysis revealed that the glutathione metabolic pathway was significantly associated with NAC-resistance, while serum genotyping revealed that UGT1A1 polymorphisms were associated favor-response. And activation of the TGF- β pathway via the interaction between cancer cells and surrounding cancer-associated fibroblasts facilitated tumor invasion, and increased pSMAD3 expression was a hallmark of metastasis. As the clinical efficacy of individualized therapy for locally advanced cervical cancer, less toxicity of NAC and modified surgery was retrospectively exhibited as a single institute study and a multi-institutional study, retrospectively.

Furthermore, radiomics exhibited magnetic resonance imaging was also a useful predictor of the tumor activity as well as a diagnostic tool.

研究分野：産婦人科

キーワード：子宮頸癌 化学療法 マイクロアレイ

1. 研究開始当初の背景

子宮頸癌は子宮頸部から周囲組織に浸潤する婦人科領域最多の悪性腫瘍である。局所進行例が大半を占め、周囲組織を含めた子宮摘出や放射線治療が必要となることが多いが、腫瘍が大きなものでは治療範囲が広く、妊孕性を含めて治療後のQOLが著しく損なわれる。化学療法後に縮小手術を行う試みもあるが、腫瘍縮小度には個体差があり、NAC腫瘍縮小に伴い微小病変の取りこぼしが避けられないため、現時点で術前化学療法(NAC)は安全確実な治療選択肢となりえていない。NACを組み合わせた低侵襲個別化治療を実現するためには、治療前にNAC感受性のある患者を選別することと、治療後に縮小率だけでなく残存腫瘍の活性を捉える奏功評価系を確立することが求められる。

2. 研究の目的

我々はこれまでも婦人科癌の手術組織検体を基にバイオインフォマティクスを使った薬剤感受性予測研究を企画し、化学療法耐性癌に対するバイオマーカーや新規薬剤を同定し、卵巣癌の薬剤耐性にグルタチオン代謝が重要であることを示している。本研究でも臨床経過情報を持つ子宮頸癌臨床検体と子宮頸癌細胞株を組み合わせ化学療法感受性を詳細に検討する。すなわち、子宮頸部から得られた腫瘍の生検組織を用いて遺伝子発現比較解析を行うことで、その後のNAC治療の奏効を予測できるような遺伝子signatureをバイオマーカーとして抽出し、その妥当性について細胞株を用いて検証する。また、NAC前後を含めて子宮頸癌症例のMRI画像検査を詳細に検討する事で、腫瘍活性や化学療法感受性を定量的に示す画像バイオマーカーの試作を目的とする。社会情勢や医療経済的には治療縮小化の流れは必至であり、当研究がNACを組み合わせた低侵襲個別化治療の予後を担保する安全弁的役割を担うと期待される。

3. 研究の方法

子宮頸癌患者の網羅的遺伝子解析を行い、NACが奏功する遺伝子発現プロファイルの解明を試みた。すなわち、患者同意のもとに収集した子宮頸癌の臨床サンプルをNACにより腫瘍が50%以上縮小したか否かで2群に分け、両群間で遺伝子発現マイクロアレイ比較解析を行い、NAC感受性signatureを抽出すると共に、イリノテカン感受性に影響を与える*UGT1A1*多型について患者血清を用いて検討した。さらに、子宮頸癌細胞株のシスプラチン感受性を検討し、臨床サンプルで得られた知見について検証を行った。子宮頸癌の腫瘍活性に関する画像バイオマーカーについては、放射線診断科と合同画像カンファレンスを週一回行い、検出と妥当性の検証を試みた。

4. 研究成果

本研究では子宮頸癌治療におけるNACの妥当性を臨床・基礎両面から検証すると共に、多様な子宮頸癌治療の実際を報告した。

手術検体を用いたケモゲノミクス解析にてNAC感受性群ではグルタチオン代謝経路signatureが低く($p < .01$)、*UGT1A1*多型を多く認める($p < .05$)ことを見出し、両者の組み合わせがNAC奏功性予測に役立つ可能性について報告した^{1,11}。また、CPT11とNDPを用いた静注NACは、様々な動注NACと比して奏功性は劣らず副作用が少ないこと²、妊娠中にはPTXとCDDPを用いたNACにより比較的安全に妊娠期間の延長による生児獲得と良好な制癌作用が得られること^{4,15}を示した。

子宮頸癌では化学療法感受性だけではなく、腫瘍浸潤能も予後に大きくかわる。そこで、リンパ節転移を来す症例に特異的に発現するがん関連シグナルを検討し、腫瘍と周囲の間質細胞間でTGF- β 活性が亢進していること、腫瘍辺縁部のpSMAD3の特殊染色パターンが転移バイオマーカーとなりうること($p < .05$)を見出した^{3,12,13}。治療にあたっては

手術完遂度も重要な予後因子となり、時に周辺臓器も同時に切除する骨盤除臓術が必要となるが、骨盤除臓術は周術期合併症が多く、施行に逡巡する施設も少なくない。自験例を振り返り治療成績が良いこと、合併症を減らす方策があることを明らかにし^{6,14,16}、近畿産婦人科学会学術奨励賞を受賞した。

子宮頸癌の化学療法感受性を予測する手段として MRI 画像を用いた機能解析を行い、初回治療前の腫瘍の細胞密度・腫瘍活性が予後とかわかること、さまざまな画像パラメータにより治療後の効果が予測できること、臨床上問題となる間質への腫瘍浸潤度も検出できる可能性があることを示した^{5,7-10}。

以上、交付された研究費を糧に3年間で研究課題を大きく推進させた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 10 件)

Horikawa N, Baba T, Matsumura N, Murakami R, Abiko K, Hamanishi J, Yamaguchi K, Koshiyama M, Yoshioka Y, Konishi I. T Genomic profile predicts the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer patients. BMC Cancer. 2015;15:739. doi: 10.1186/s12885-015-1703-1.

Abou-Taleb HA, Koshiyama M, Matsumura N, Baba T, Yamaguchi K, Hamanishi J, Abiko K, Yamanoi K, Murakami R, Horikawa N, Taha AA, Kitamura S, Konishi I. Clinical efficacy of neoadjuvant chemotherapy with irinotecan (CPT-11) and nedaplatin followed by radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer. J Int Med Res. 2016;44(2):346-56. doi: 10.1177/0300060515591858.

Nagura M, Matsumura N, Baba T, Murakami R, Kharma B, Hamanishi J, Yamaguchi K, Abiko K, Koshiyama M, Mandai M, Murata T, Murphy SK., Konishi I. Invasion of uterine cervical squamous cell carcinoma cells is facilitated by locoregional interaction with cancer-associated fibroblasts via activating transforming growth factor-beta. Gynecol Oncol. 2015;136(1):104-11. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.11.075.

水野林、馬場長、吉岡弓子、近藤英治、山口建、濱西潤三、安彦郁、越山雅文、松村謙臣、小西郁生. 妊娠中に術前化学療法を施行した子宮頸癌合併妊娠の2症例. 日本婦人科腫瘍学会雑誌 33(1): 51-60, 2015

Nagura M, Koshiyama M, Matsumura N, Kido A, Baba T, Abiko K, Hamanishi J, Yamaguchi K, Mikami Y, Konishi I. Clinical approaches to treating papillary squamous cell carcinoma of the uterine cervix. BMC Cancer. 2014;14:784. doi: 10.1186/1471-2407-14-784.

吉岡弓子, 松村謙臣, 植田彰彦, 山口建, 濱西潤三, 安彦郁, 馬場長, 小西郁生. 当科で骨盤除臓術を施行した22症例の後方視的検討および文献的考察. 産婦人科の進歩 67(3): 254-263, 2015.

Himoto Y, Fujimoto K, Kido A, Matsumura N, Baba T, Daido S, Kiguchi K, Shitano F, Konishi I, Togashi K. Assessment of the early predictive power of quantitative magnetic resonance imaging parameters during neoadjuvant chemotherapy for uterine cervical cancer. Int J Gynecol Cancer.

2014;24(4):751-7. doi:
10.1097/IGC.000000000000124.
Himoto Y, Kido A, Fujimoto K, Daido S, Kiguchi K, Shitano F, Baba T, Matsumura N, Konishi I, Togashi K. MR imaging-based evaluation of morphological changes in the uterus and ovaries of patients following neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer. *Magn Reson Med Sci*. 2015;14(1):65-72. doi:
10.2463/mrms.2014-0025.
Himoto Y, Fujimoto K, Kido A, Baba T, Tanaka S, Morisawa N, Koyasu S, Konishi I, Togashi K. Pretreatment Mean Apparent Diffusion Coefficient Is Significantly Correlated With Event-Free Survival in Patients With International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage Ib to IIIb Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(6):1079-85. doi:
10.1097/IGC.0000000000000445.
Moribata Y, Kido A, Fujimoto K, Himoto Y, Kurata Y, Shitano F, Kiguchi K, Konishi I, Togashi K. Feasibility of Computed Diffusion Weighted Imaging and Optimization of b-value in Cervical Cancer. *Magn Reson Med Sci*. 2017;16(1):66-72. doi:
10.2463/mrms.mp.2015-0161.

〔学会発表〕(計 6 件)

堀川直城、馬場長、松村謙臣、村上隆介、安彦郁、山口建、濱西潤三、吉岡弓子、小西郁生: ゲノム情報を用いた局所進行子宮頸癌における NAC の有効性予測. 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2014/4/18-20
奈倉道和、松村謙臣、馬場長、吉岡弓子、濱西潤三、山口建、安彦郁、小西郁生、

万代昌紀: 子宮頸癌細胞の浸潤能は間質細胞との相互作用により活性化した TGF-beta によって促進される. 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2014/4/18-20

奈倉道和、松村謙臣、馬場長、吉岡弓子、山口建、濱西潤三、安彦郁、越山雅文、小西郁生、万代昌紀: 腫瘍辺縁で活性化された TGF-シグナルは子宮頸癌の浸潤を促す. 第 2 回婦人科がんバイオマーカー研究会学術集会, 東京, 2014/7/5

植田彰彦、吉岡弓子、山口建、濱西潤三、安彦郁、越山雅文、馬場長、松村謙臣、小西郁生: 再発子宮頸癌に対する骨盤除臓術の臨床的検討. 第 56 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 宇都宮, 2014/7/17
水野林、吉岡弓子、最上晴太、今井更衣子、近藤英治、浮田真吾、山口建、濱西潤三、安彦郁、馬場長、松村謙臣、小西郁生: 妊娠中に術前化学療法を施行した子宮頸癌合併妊娠の 2 症例, 第 56 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 宇都宮, 2014/7/17

Noriomi Matsumura, Yumiko Yoshioka, Ken Yamaguchi, Junzo Hamanishi, Kaoru Abiko, Tsukasa Baba, Ikuo Konishi: Retrospective Analysis of 22 Cases Who Underwent Pelvic Exenteration for Gynecological Malignancies and Review of Literatures. 40th World Congress of the International College of Surgeons, Kyoto, 2016/10/23-26

〔図書〕(計 2 件)

1. 馬場 長、小西郁生. 「子宮頸癌の治療法: 特に若年子宮頸癌患者の取り扱いについて」, OG scope: 産婦人科医のための定期情報誌, 医科学出版社, v. 7, no. 1, 2016
2. 馬場 長、小西郁生. 「特集/若い世代

から増えている女性のがん 子宮がんに
対する外科治療」, 臨床と研究 93 巻 6
号, p819 -25, 2016

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~obgy/intro03.html#publist>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

吉岡 弓子 (Yoshioka, Yumiko)

京都大学大学院医学研究科・器官外科学・
婦人科学産科学・助教

研究者番号： 10402918

(2)研究分担者

小西 郁生 (Konishi, Ikuo)

京都大学大学院医学研究科・器官外科学・
婦人科学産科学・名誉教授

研究者番号： 90192062

(3)連携研究者