

医療・健康

子宮体がん病巣よりリンパ節転移を見分けるバイオマーカーの発見 ～ 女性にやさしい子宮体がんの個別化医療の実現へ～

概要

順天堂大学大学院医学研究科・産婦人科学講座の吉田恵美子大学院生(理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター機能性ゲノム解析部門リサーチアソシエイト)、寺尾泰久先任准教授と理化学研究所予防医療・診断技術開発プログラムの伊藤昌可コーディネーター、川路英哉コーディネーターらの共同研究グループは、子宮体がん(*1)のがん原発巣の発現遺伝子の網羅的解析によって、SEMA3D(*2)とTACC2新規アイソフォーム(*3)が子宮体がんのリンパ節転移診断のバイオマーカーになりうることを明らかにしました。本成果は、子宮体がんの簡便・高精度・低侵襲なリンパ節転移診断を可能とし、リンパ節郭清術(*4)の適応を症例ごとに決定する個別化医療の実現に貢献します。これにより、過剰なリンパ節郭清の実施を回避し、術後のQOL(*5)の向上に繋がると期待されます。

本研究は、英国科学雑誌「*Scientific Reports*」のオンライン版(日本時間10月26日)で公開されました。

本研究成果のポイント

- ・子宮体がんの組織におけるリンパ節転移群に特徴的な遺伝子の発現を確認
- ・2つの遺伝子の発現量の組み合わせにより高い精度でのリンパ節転移の識別が可能
- ・本バイオマーカーによる診断法はリンパ節の過剰な切除を回避する個別化医療の実現に貢献

背景

近年子宮体がんの罹患数は増加傾向にあり、日本では卵巣がん、子宮頸がんを抜いて婦人科がんで最も多くなっています。子宮体がんの治療は手術が基本であり、がんのある子宮だけではなく、子宮を取り囲むリンパ節を含めたがん細胞が転移している可能性のある範囲を切除するのが一般的です。安全を期しての広範囲に及ぶ切除ではありますが、結果的にリンパ節に転移が見られなかった場合、リンパ節の切除(郭清)は過剰な実施であったことが手術後に判明することになります。このような過剰なリンパ節郭清は治療的意義には乏しいだけでなく、難治性のリンパ浮腫(*6)を引き起こすことがあり、術後の日常生活が著しく妨げられる原因になっています。そこで、もしリンパ節転移の有無を手術前に見分けることができれば、多くの女性が負担の少ない手術治療を選択することが可能となるため、本研究では、リンパ節転移診断バイオマーカーの探索を目的に子宮体がんの遺伝子解析を行いました。

内容

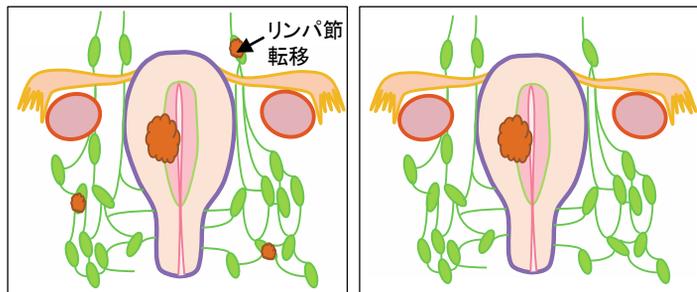
研究グループは、リンパ節転移陽性群と陰性群でがん原発巣の遺伝子発現に違いがあると考え、転移陽性群5例、陰性群10例の子宮体がんのがん原発巣組織よりCAGE (Cap Analysis of Gene Expression)法⁽⁷⁾を用いて遺伝子発現の高解像度測定をゲノム全体に渡って実施しました(図1左)。

この結果、転移陽性群と陰性群で有意に発現差のある二千程度の遺伝子群が得られ、バイオマーカーとしての診断精度から最終的に6つの候補遺伝子を抽出しました。つぎに、およそ100症例の子宮体がん組織を用いて検証を行い、リンパ節転移の有無に最も相関する2遺伝子、TACC2新規アイソフォームとSEMA3Dを同定しました。このTACC2新規アイソフォーム(構造)は、既知アイソフォームのイントロン⁽⁸⁾に転写開始点が存在する全く新しいアイソフォームであり、CAGE以外の手法では発見が困難であったと考えられます(図1右)。

これら2つのマーカー遺伝子は、それぞれ単独でもリンパ節転移陽性群と陰性群の2群間で有意な発現差を認めますが、2つの遺伝子発現量を組み合わせることによってバイオマーカーの識別尺度であるAUC(Area Under the Curve)⁽⁹⁾が92.2%となる高い識別精度を示しました(図2)。実臨床で問題となるのは、リンパ節転移陽性を誤って陰性と診断する偽陰性診断です。偽陰性診断によって本来すべき術後治療が行われなかった場合、再発リスク増大という不利益が生じます。本マーカーは、偽陰性率が0%となる極限(感度100%、陰性的中率100%)にカットオフ値が設定できる可能性が示唆され、この精度をもって概算で年間8000例以上の過剰なリンパ節郭清術の回避と術後QOLの向上が期待できるものです。

今後の展開

子宮体がんにおいて様々なリンパ節転移診断法の確立が試みられていますが、一般的に臨床応用されている画像診断や腫瘍マーカーだけでは精度は十分ではありません。センチネルリンパ節(SLN)診断⁽¹⁰⁾は、近年検出技術の向上により感度97.2%、陰性的中率99.6%と高い精度が認められ、診断法として期待されています。しかしSLN診断では検出のための薬剤投与などの追加処置が必要であり、負担追加や投与薬剤による副作用が生じることがあります。私たち研究グループが目指すリンパ節転移診断法は、がん原発巣の遺伝子発現パターンを評価することでリンパ節転移を診断する革新的な方法であり、転移したリンパ節を検出する他の診断法とは全く異なる方法です(図3)。本成果は、リンパ節郭清術適用の個別化に貢献し、低侵襲化を実現しながらリンパ節転移診断を効率的かつ正確に実施できる可能性を有しています。本研究によって従来の標準治療が“女性にやさしい個別化医療”に変わることが強く期待されます(図4)。

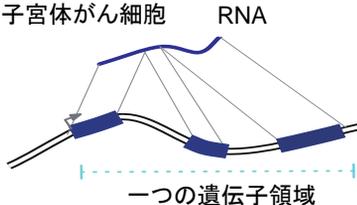


リンパ節転移陽性の子宮体がん リンパ節転移陰性の子宮体がん

CAGE法による網羅的遺伝子解析と発現量比較

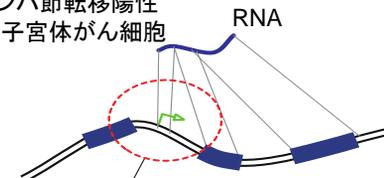
リンパ節転移の有無によって発現差のある遺伝子群の抽出

リンパ節転移陰性
の子宮体がん細胞



遺伝子は活性化されると、DNA塩基配列がRNAへとコピーされ、不要な部分(イントロン)が除去される

リンパ節転移陽性
の子宮体がん細胞



これまで知られていなかった部分より、遺伝子の活性化(RNAの合成)が始まっている

図1:リンパ節転移診断マーカーの候補遺伝子の抽出

遺伝子の活性化状態を全ゲノムに渡って測定することができるCAGE法を用いて、リンパ節転移陽性の子宮体がんと陰性の子宮体がんでは遺伝子の発現パターンを比較しました。この結果、リンパ節転移陽性群と陰性群で発現に差がある遺伝子がバイオマーカー候補として抽出されました。とても興味深いことに、候補遺伝子のひとつであるTACC2は、リンパ節転移陽性の子宮体がんにおいて既存のものとは全く異なる部分から活性化されていたことを新しく発見しました。

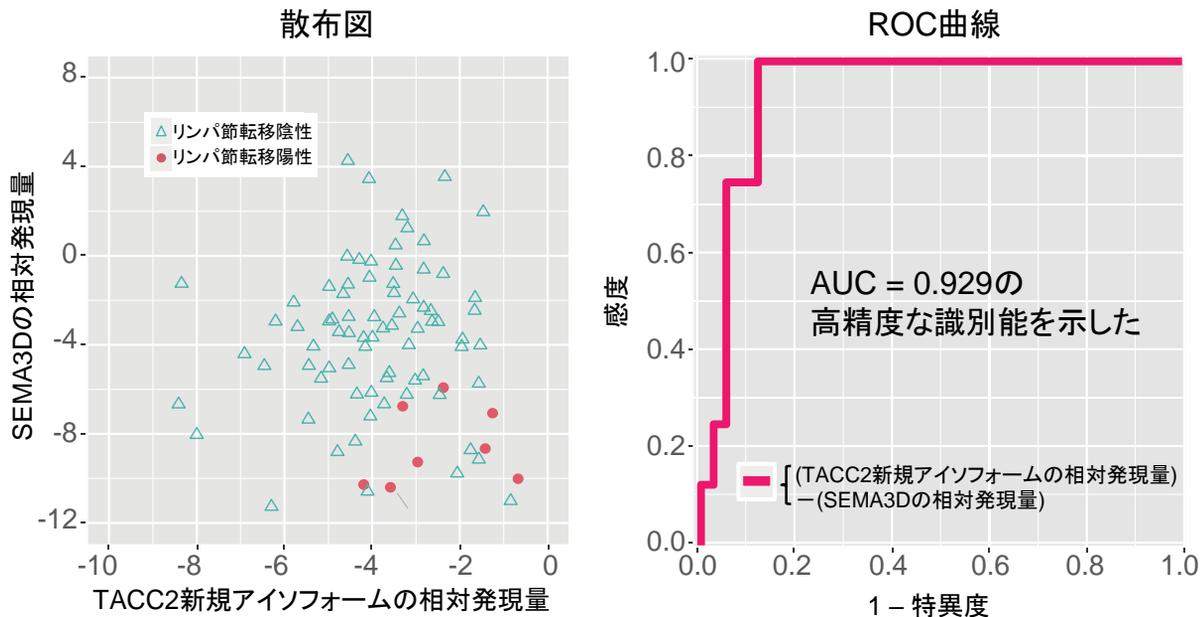


図2:SEMA3DとTACC2新規アイソフォームとリンパ節転移の関係

散布図では、縦軸にSEMA3D、横軸にTACC2新規アイソフォームのそれぞれ相対発現量を取り、リンパ節転移との関連性を示しています。赤丸で示したリンパ節転移陽性群では、SEMA3Dの発現が低く、TACC2新規アイソフォームの発現が高い傾向を示しました。そこで2つの遺伝子の発現量差を算出し、この値におけるリンパ節転移陽性群と陰性群の識別精度を示したものがROC曲線になります。ROC曲線の下部分の面積はAUCといい、識別能の尺度として用いられます。識別能がランダムであるときAUCは0.5となり、値が1に近いほど判別能が高いことを示しますが、SEMA3DとTACC2新規アイソフォームの発現量を組み合わせると0.929と非常に高い精度が示されました。

	分子マーカー (CA125)	画像診断 (MRI、PET/CT)	病理学的評価 (腫瘍径、組織型)	センチネルリンパ節診断	本研究のマーカーによる診断法
感度	+	++	+~++	+++	+++
陰性的中率	低	低~高	低~高	高	高
技術的誤差 施設間誤差	なし	あり	あり	あり	なし
診断による侵襲	軽微 (採血)	あり (被曝)	なし	あり (トレーサー薬剤の投与)	なし

図3: 他のリンパ節転移診断法との比較

現在までに様々な診断法によってリンパ節転移を正確に診断する方法が試みられています。センチネルリンパ節診断は乳がんでは確立された手法で臨床で実施されており、子宮体がんでの応用が試みられています。最近の大規模試験では、非常に高い精度が認められるようになっており、臨床での実用化が期待されていますが、手術前に検出のための薬剤投与が新たに必要であり、投与に伴う負担増加や副作用の問題があります。本研究の目指すマーカーは、新たな侵襲なく安全性の高い診断法となることが期待されます。

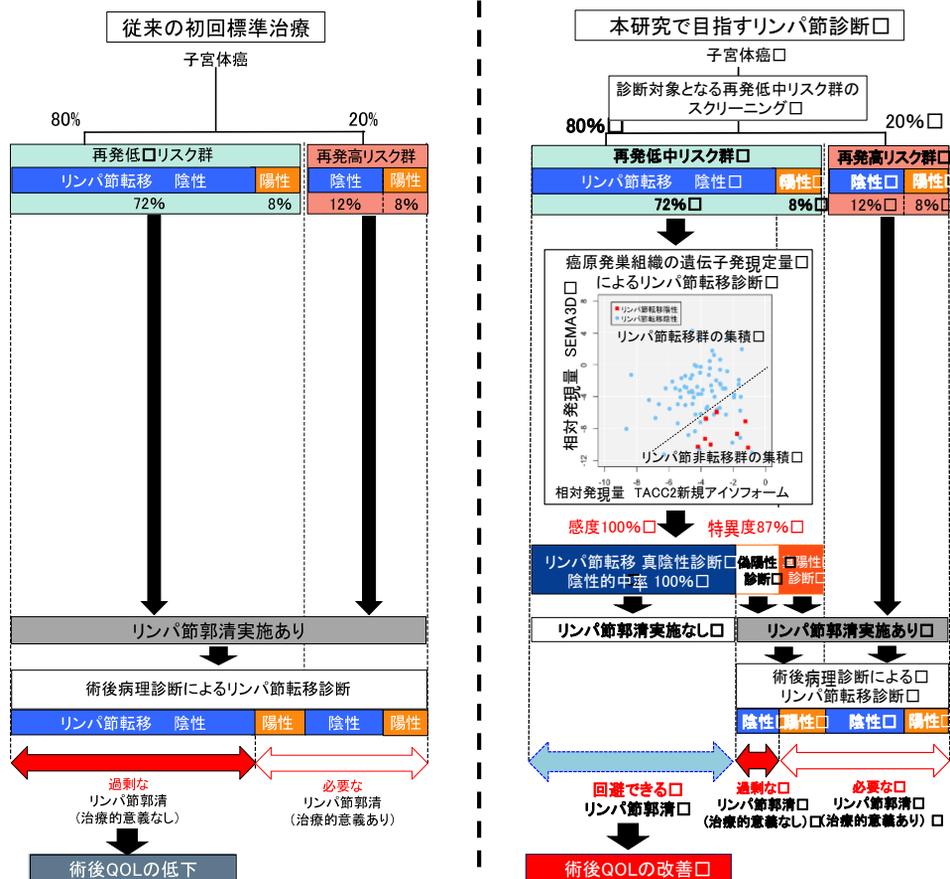


図4: 子宮体がんの治療における本研究の位置づけと目的

本研究は、リンパ節郭清術適用の個別化に貢献し、低侵襲化を実現しながらリンパ節転移診断を効率的かつ正確に行うことを可能とする新たな診断法になることが期待できるものです。

用語解説

- *1 子宮体がん:** 子宮は、体部と頸部からなり、子宮体部に発生するがんが子宮体がんである。子宮体部の内側に存在する子宮内膜から発生し、子宮内膜がんとも呼ばれている。
- *2 SEMA3D (Semaphorin 3D):** 神経回路の形成や免疫細胞の調節に関わるSemaphorine遺伝子ファミリーの一つ。うち、SEMA3Dは血管新生および腫瘍形成の調節因子であり、抗腫瘍形成や抗リンパ管新生に関与することが報告されている。
- *3 TACC2 (Transforming Acidic Coiled-Coil protein 2) 新規アイソフォーム:** 微小管の安定化や腫瘍形成に関与することが報告されている遺伝子TACC2について、その構造遺伝子座より合成される伝令RNA(メッセンジャーRNA)の一つ。これまでに様々な構造(アイソフォーム)のものが報告されているが、そのいずれとも異なるアイソフォームが本研究において同定された。
- *4 リンパ節郭清術:** 手術において、がんの周辺にあるリンパ節を切除すること。がん細胞はリンパ管を通じて全身に転移していく性質を持つため、がんが転移している可能性がある範囲を切除することで、再発を防ぐために行われる。子宮周囲のリンパ節を切除すると、リンパ浮腫を生じることがある。
- *5 QOL (Quality of Life、クオリティ・オブ・ライフ):** 個々の人生の質や社会的な生活の質のこと。
- *6 リンパ浮腫:** リンパの流れが滞ることで、腕や足などに生じるむくみ。リンパ節郭清術や放射線治療が原因となる場合があり、リンパの流れが滞ることで、脚などに生じるむくみのこと(右図)。発症時期には個人差があり、手術直後から発症する場合もあれば術後10年以上経過してから発症することもある。難治性となった場合、運動制限や一生涯の治療が必要になる。
- 
- *7 CAGE (Cap Analysis of Gene Expression) 法:** 理化学研究所で開発された網羅的遺伝子解析技術の一つ。遺伝子の活性化(転写)により合成されたRNAの開始末端を大量に配列決定することで、遺伝子の活性化部位と頻度を一塩基解像度で網羅的に測定する技術。
- *8 イントロン:** 遺伝子の活性化(転写)により合成された直後のRNAが、伝令RNA(メッセンジャーRNA)や非タンパク質コードRNAとして成熟する過程で切り落とされる部分。
- *9 AUC (Area Under the Curve):** 検査法や診断法の真陽性率と偽陽性率をグラフに表したROC曲線において、下の部分の面積。AUCは0から1までの値をとり、値が1に近いほど精度が高いことを示す。
- *10 センチネルリンパ節(SLN)診断:** 体内に多数存在するリンパ節のうち、腫瘍からのリンパ流を最初に受けるリンパ節(センチネルリンパ節)を同定切除し、がん細胞の有無を調べる診断方法。子宮周囲のリンパ流は複雑であることから、センチネルリンパ節の同定そのものが難しい場合もある。

リンパ浮腫:むくみによって、下肢の太さが右脚>左脚となっている。

本研究は、Nature Publishing Groupの電子版雑誌「Scientific Reports」で公開されました。(日本時間10月26日18時)
(<https://www.nature.com/articles/s41598-017-14418-5>)

英文タイトル: Promoter-level transcriptome in primary lesions of endometrial cancer identified biomarkers associated with lymph node metastasis

日本語訳: 子宮内膜がんの原発病変におけるプロモーターレベルのトランスクリプトームからリンパ節転移に関連するバイオマーカーを同定した

著者: Emiko Yoshida, Yasuhisa Terao, Noriko Hayashi, Kaoru Mogushi, Atsushi Arakawa, Yuji Tanaka, Yosuke Ito, Hiroko Ohmiya, Yoshihide Hayashizaki, Satoru Takeda, Masayoshi Itoh, Hideya Kawaji

Sci. Rep.; DOI:10.1038/s41598-017-14418-5

知財、特許情報

特願2014-003191、PCT/JP2015/050551

発明者: 寺尾泰久、竹田省、林崎良英、伊藤昌可、川路英哉、大宮寛子、加藤久盛、宮城洋平、大津敬

発明の名称: 子宮体がんのリンパ節転移能の評価方法

出願人: 学校法人順天堂、地方独立行政法人神奈川県立病院機構

国際出願日: 2015年 1月 9日

特願2015-138104、PCT/JP2016/070334

発明者: 寺尾泰久、吉田恵美子、竹田省、林崎良英、伊藤昌可、川路英哉、田中佑治

発明の名称: 子宮体がんのリンパ節転移能の評価方法

出願人: 学校法人順天堂、国立研究開発法人理化学研究所(RIKEN)

国際出願日: 2016年 7月 8日

本研究は、理化学研究所と順天堂大学の間に平成24年4月に取り交わされた包括的基本協定に基づいており、各種がんやバイオマーカー開発、早期診断と治療の道を開いて医療現場のニーズに応えるという理念の元に行われている共同研究のひとつとして進めています。

なお本研究は、文部科学省科研費(基盤研究C JP15K10732、挑戦的萌芽研究 JP16K15334)、平成28年度順天堂大学プロジェクト研究費(28-12)の支援を受け実施されました。

また、本研究にご協力頂きました患者さんのご厚意に深謝いたします。

<研究内容に関するお問い合わせ先>

順天堂大学大学院 医学研究科 産婦人科学講座

先任准教授 寺尾 泰久 (てらお やすひさ)

E-mail: yterao@juntendo.ac.jp

TEL: 03-3813-3111 (大代表)

<http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/lab0/sanfujin/>

理化学研究所 予防医療・診断技術開発プログラム

コーディネーター 川路 英哉 (かわじ ひでや)

E-mail: kawaji@gsc.riken.jp

TEL: 048-462-1254

<http://www.riken.jp/research/labs/pmi/>

<取材に関するお問い合わせ先>

順天堂大学 総務局 総務部 文書・広報課

担当: 長嶋 文乃 (ながしま あやの)

TEL: 03-5802-1006 FAX: 03-3814-9100

E-mail: pr@juntendo.ac.jp

<http://www.juntendo.ac.jp>

<本成果の知財に関するお問い合わせ先>

順天堂大学 研究戦略推進センター

担当: 宇張前 有希子 (うちょうまえ ゆきこ)

TEL: 03-5802-1590 FAX: 03-5802-1715

E-mail: sangakukan@juntendo.ac.jp