

平成28年度 学内研究助成金 研究報告書

研究種目	<input checked="" type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input type="checkbox"/> 21世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 21世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
研究課題名	マイクロアレイ解析による再発漿液性卵巣癌に対する分子標的治療の効果予測	
研究者所属・氏名	研究代表者：医学部 産科婦人科学教室 高矢寿光	

1. 研究目的・内容

高悪性度漿液性卵巣癌の腫瘍内不均一性 (intratumoral heterogeneity) に着目し、腫瘍不均一性と再発・予後の関連性および化学療法耐性について検討する。また、再発時における分子標的治療・免疫療法に関するバイオマーカーの探索を行う。

2. 研究経過及び成果

高悪性度漿液性卵巣癌における腫瘍内不均一性の評価方法として腫瘍クローナリティに着目し、クローン数の解析を行うことから着手した。クローン数の解析には本学ゲノム生物学教室が主導し、当教室が共同研究者となり、Affymetrix社が開発したOnco Clone Composition softwareを用いた。これは、全ゲノム領域におけるSNP based arrayのデータを元にコピー数異常を網羅的に解析するとともに腫瘍クローン数を計算するプログラムであり、先の研究で24例の卵巣癌症例においてがん遺伝子の変異を有する卵巣癌ではクローン数が少なく、がん遺伝子の変異を持たない卵巣癌ではクローン数が多いことが示唆されている。高悪性度漿液性卵巣癌はThe Cancer Genome Atlasによる大規模なゲノム解析が行われ、多くの症例においてドライバー変異を認めないことが示されており、腫瘍クローン数が多いと考えられたため、本研究では卵巣癌の中で高悪性度漿液性卵巣癌のみを対象とすることにした。

高悪性度漿液性腺癌の治療では、進行症例において術前化学療法 (NAC) 後に中間期腫瘍減量手術 (IDS) を行うことが多い。本研究においては化学療法前後及び再発時の腫瘍クローナリティの変化を検討する目的から、過去に治療を行った高悪性度漿液性卵巣癌症例より、治療前後および再発後に手術を行った症例を対象とした。

今回の研究は、本学倫理委員会の承認を得た上で、20例の高悪性度漿液性卵巣癌症例を対象とし、うち4例ではNAC後、11例では再発時の手術検体を同時に解析した。手術検体はパラフィン包埋切片よりDNAを抽出し、OncoScan FFPE Assay Kitを用いてSNP based arrayを行った。20例の高悪性度漿液性卵巣癌における腫瘍クローン数と予後の解析では、腫瘍クローン数が多い (3以上) 症例において無増悪生存期間が短い傾向が認められ ($p=0.0821$) たが、全生存期間に有意な差は認められなかった。NAC後の検体を有する4症例の腫瘍クローン数変化の解析では、[NAC前, NAC後, 再発]の腫瘍クローン数が[3, 1, 3], [3, 1, 2], [2, 1, 2], [2, 1, (再発なし)]であり、全例で化学療法後に腫瘍クローン数が減少し、再発時には増加するという結果を得た。

今回の研究により、高悪性度漿液性卵巣癌では初回治療時には化学療法感受性クローンと化学療法耐性クローンが混在している事が示唆され、また腫瘍クローン数が多い症例では再発の可能性が高いことが示唆された。

3. 本研究と関連した今後の研究計画

本研究では症例数が少なく、生存解析において有意差を見出すことはできなかった。そこで、TCGAのデータセットを用いて本研究と同様に腫瘍クローナリティの解析を行い、結果の妥当性を検証を行う。また、再発時の腫瘍クローンがどのようなclonal evolutionの結果でクローン数が増加したのかを追加検討する。さらに、NAC前後で手術を施行した症例を追加してクローナリティ解析を行い、NAC後で有意に変化したコピー数異常を抽出し、化学療法耐性との関連性について検討する。

4. 成果の発表等

発表機関名	種類（著書・雑誌・口頭）	発表年月日(予定を含む)
第76回日本癌学会学術総会	口頭	2017年9月28～30日(予定)