

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：34419

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670703

研究課題名（和文）OMICS情報を臨床診療に反映するためのインターフェースとバーチャルカルテの開発

研究課題名（英文）Development of an interface to refer OMICS information into clinic

研究代表者

万代 昌紀 (MANDAI, Masaki)

近畿大学・医学部・教授

研究者番号：80283597

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：メインコンピューター上に仮想カルテを作成し、ファイルメーカーを用いて、患者ごとの参照画面を作成した。参照画面には年齢、病期、組織型といった臨床情報とともに、後述する、数値化されたマイクロアレイ情報が表示されるようにした。また、各患者のマイクロアレイ情報に基づく癌の生物学的なプロフィールも図示できるようにした。学内施設において卵巣癌症例の手術標本のマイクロアレイ解析をおこない、粗データをメインコンピューターに蓄積した。

各細胞内シグナルの活性化を表すと考えられる遺伝子群をsignatureとして抽出し、ssGSEAを用いて、おのおののsignatureの強さを0-1の間に数値化した。

研究成果の概要（英文）：Virtual chart for this study was created in the main computer to stock patient information safely. All the clinical and bioinformatics data except for personal identification were stored. Ovarian cancer specimen was subjected to the analysis of microarray in inhouse facility and all the data was stored in the main computer. Then, intracellular signals of each sample was calculated and refined into 1 to 10 scores, so that enables to estimate what kind of intracellular signal was activated in individual patient. These analysis was performed in a routine manner.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：卵巣癌 マイクロアレイ 細胞内シグナル

1. 研究開始当初の背景

現在、さまざまな癌研究の領域でマイクロアレイやゲノム解析を含めたバイオインフォマティクス手法が急速に取り入れられつつある。バイオインフォマティクスは多くの遺伝情報を同時に処理することができるために、癌薬物療法のバイオマーカー探索等に極めて有用であり、今後、臨床面でもその成果を利用した個別化医療の実践が期待されている。しかしながら、これまでのバイオインフォマティクス研究は過去の医療材料やデータベースに基づく基礎研究の枠内でおこなわれており、その成果を実地臨床に用いるためには解決すべき多くの課題が残されている。

2. 研究の目的

本研究では、今後、バイオインフォマティクスを臨床医が実際に活用できるようにするための **interface** を構築することを目標とする。すなわち、検体の解析から、その数値化を経て、臨床カルテ上でバイオインフォマティクスに精通していない一般臨床医でもその情報にアクセスし、臨床上的意思決定に活用できるような仕組み(プラットフォーム)を試作すること、そのための技術的・組織的・倫理的な問題点を洗い出し、解決法をさがることが本研究の目的である

3. 研究の方法

- ① 卵巣癌の手術検体をルーチンにマイクロアレイ解析し、データを機密保持機能を有するサーバにストックする仕組みを作る。
- ② ①のデータを自動的に解析し、臨床医が理解できるような数値化 **OMICS** 情報(特に細胞内シグナル伝達に関して)として算出するプログラム(ソフトウェア)を開発する。
- ③ バーチャルカルテを **PC** 上に作成し、個人 **ID** は秘匿したままで、病理、臨床経過等の臨床情報と、②で算出した **OMICS** 情報を同時に参照できるようなインターフェースを開発する。
- ④ ①-③ができるだけ、ルーチンに自動的に、かつリアルタイムにおこなわれるようなプラットフォームを作成する。

出来れば産業化の方向を模索する。

4. 研究成果

まず、メインコンピューター上に仮想カルテを作成し、ファイルメーカーを用いて、患者ごとの参照画面を作成した。参照画面には年齢、病期、組織型といった臨床情報とともに、後述する、数値化されたマイクロアレイ情報が表示されるようにした。また、同時に各患者のマイクロアレイ情報に基づく癌の生物学的なプロフィールも図示

できるようにした。

同意を得られた卵巣癌患者の手術検体を採取し、学内施設においてマイクロアレイ解析をおこなった。解析はAffimetrix社のU133を用いた。その粗データをメインコンピューターに蓄積した。

マイクロアレイ粗データからさまざまな解析をおこない、臨床医が理解しやすい形でアウトプットできるようにした。たとえば、各細胞内シグナルの活性度を表すと考えられる遺伝子群を **signature** として抽出し、**ssGSEA** を用いて、おのおの **signature** の強さを 0-1 の間に数値化した。このような **signature** を約 20 個作って参照することによって、各症例の癌の生物学的特徴を把握できるようにした。この情報は、検査値等と同様に仮想カルテ上に出力され、臨床医は、他の検査情報(病理所見等)とともに、この数値を臨床的意思決定の参考にできるようにした。

このプラットフォームを実際に応用すべく、卵巣癌症例において、抗がん剤の有効性を予測しようとするようなバイオマーカーの開発をマイクロアレイデータを用いて試みた。自施設、および Web 上に公開されている漿液性卵巣癌のマイクロアレイデータを用いて、これまで病理学的に同一と考えられていた卵巣癌が、1) proliferative, 2) differentiated, 3) mesenchymal,

4) immunoreactive の 4 つのカテゴリーに分類されることを確認した。これは、これまでのいくつかの報告と一致していた。予後解析では、mesenchymal 群がもっとも予後不良であり、immunoreactive 群がもっとも予後良好であった。

われわれは、さらに、それぞれに属する症例の病理標本を用いて、その病理学的な特徴を解析した。その結果、mesenchymal 群においては、癌特有の間質反応が著明であり、免疫細胞の浸潤が少なかった。一方で、immunoreactive 群においては、免疫反応の浸潤が著明であり、これが予後良好の一員であると考えられた。すなわち、同じ、卵巣漿液性腺癌であっても、その微小環境によって予後が著しく異なることが示された。

そこで、この知見を臨床応用することを試みた。シスプラチンやタキソールを含む多数の抗がん剤それぞれの効果予測 **signature** をマイクロアレイデータベースから作成し、予後不良である mesenchymal ともっともよく似ている薬剤を検討したところ、タキソールであることが判明した。すなわち、漿液性腺癌のうち、予後不良である mesenchymal であることを、マイクロアレイデータのバイオインフォマティクス解析から割り出し、これに対してタキソール単独での治療をおこなうことは、卵巣癌の個別化治療として有用である可能性が示唆された。今後、新しいカルテシステムを用いて、バイオインフォマティクス情報を

リアルタイムに把握しつつ、患者治療に応用することを試みる予定である。

5. 今後の課題

現在、このようなカルテのシステムは完成し、本研究の目的は達成したが、今後、実際の応用に向けてはさらなるルーチン化、個人情報への取扱い、簡便化、等の課題を克服する必要がある。

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 34 件)

1) Yasuda Y, Fujita M, Koike E, Obata K, Shiota M, Kotani Y, Musha T, Tsuji-Kawahara S, Satou T, Masuda S, Okano J, Yamasaki H, Okumoto K, Uesugi T, Nakao S, Hoshiai H, Mandai M. Erythropoietin Receptor Antagonist Suppressed Ectopic Hemoglobin Synthesis in Xenografts of HeLa Cells to Promote Their Destruction. *PLoS One*. 2015 Apr 15;10(4):e0122458. 査読有

2) 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. 査読有

3) 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*. 2015 Feb 7. doi: 10.1002/mc.22283. [Epub ahead of print] 査読有

4) Yamaguchi K, Matsumura N, Mandai M, Baba T, Konishi I, Murphy SK. Epigenetic and genetic dispositions of ovarian carcinomas. *Oncoscience*. 2014 Sep 22;1(9):574-9. 査読有

5) 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 Jan;136(1):104-11. 査読有

6) Ukita M, Nakai H, Kotani Y, Tobiume T, Koike E, Tsuji I, Suzuki A, Mandai M. Long-term survival in metastatic malignant struma ovarii treated with oral chemotherapy: A case report. *Oncol Lett*. 2014 Dec;8(6):2458-2462. 査読有

7) Kharma B, Baba T, Matsumura N, Kang HS, Hamanishi J, Murakami R, McConechy MM, Leung S, Yamaguchi K, Hosoe Y, Yoshioka Y, Murphy SK, Mandai M, Huntsman DG, Konishi I. STAT1 drives tumor progression in serous papillary endometrial cancer. *Cancer Res*. 2014 Sep 29. pii: canres.0847.2014. [Epub ahead of print] 査読有

8) Morimoto A, Ueda Y, Egawa-Takata T, Yagi A, Terai Y, Ohmichi M, Ichimura T, Sumi T, Murata H, Kanzaki H, Nakai H, Mandai M, Yoshino K, Fujita M, Kimura T, Saito J, Sobue T, Nishikawa N, Sekine M, Enomoto T, Horikoshi Y, Takagi T. Effect on HPV vaccination in Japan resulting from news report of adverse events and suspension of governmental recommendation for HPV vaccination. *Int J Clin Oncol*. 2014 Jul 9. [Epub ahead of print] 査読有

9) Baba T, Kang HS, Hosoe Y, Kharma B, Abiko K, Matsumura N, Hamanishi J, Yamaguchi K, Yoshioka Y, Koshiyama M, Mandai M, Murphy SK, Konishi I. Menstrual cyclic change of metastin/GPR54 in endometrium. *Med Mol Morphol*. 2014 Jun 8. [Epub ahead of print] 査読有

10) Yamaguchi K, Huang Z, Matsumura N, Mandai M, Okamoto T, Baba T, Konishi I, Berchuck A, Murphy SK. Epigenetic determinants of ovarian clear cell carcinoma biology. *Int J Cancer*. 2014 Aug 1;135(3):585-97. 査読有

11) Amano Y, Mandai M, Baba T, Hamanishi J, Yoshioka Y, Matsumura N, Konishi I. Recurrence of a carcinoid tumor of the

ovary 13 years after the primary surgery: A case report.

Oncol Lett. 2013 Nov;6(5):1241-1244. 査読有

12) Okamoto T, Mandai M, Matsumura N, Yamaguchi K, Kondoh H, Amano Y, Baba T, Hamanishi J, Abiko K, Kosaka K, Murphy SK, Mori S, Konishi I.

Hepatocyte nuclear factor-1 β (HNF-1 β) promotes glucose uptake and glycolytic activity in ovarian clear cell carcinoma.

Mol Carcinog. 2013 Sep 17. doi:

10.1002/mc.22072. [Epub ahead of print] 査読有

13) Takamatsu S, Matsumura N, Baba T, Mandai M, Mikami Y, Konishi I.

Humoral hypercalcemia caused by uterine corpus carcinosarcoma consisting of squamous cell carcinoma in its epithelial component.

J Obstet Gynaecol Res. 2013 Sep 5. doi:

10.1111/jog.12136. [Epub ahead of print] 査読有

14) Tan TZ, Miow QH, Huang RY, Wong MK, Ye J, Lau JA, Wu MC, Bin Abdul Hadi LH, Soong R, Choolani M, Davidson B, Nesland JM, Wang LZ, Matsumura N, Mandai M, Konishi I, Goh BC, Chang JT, Thierry JP, Mori S.

Functional genomics identifies five distinct molecular subtypes with clinical relevance and pathways for growth control in epithelial ovarian cancer.

EMBO Mol Med. 2013 Jul;5(7):983-98. 査読有

15) Kharma B, Baba T, Mandai M, Matsumura N, Murphy SK, Kang HS, Yamanoi K, Hamanishi J, Yamaguchi K, Yoshioka Y, Konishi I.

Utilization of genomic signatures to identify high-efficacy candidate drugs for chemorefractory endometrial cancers.

Int J Cancer. 2013 Nov;133(9):2234-44. 査読有

16) Abiko K, Mandai M, Hamanishi J, Yoshioka Y, Matsumura N, Baba T, Yamaguchi K, Murakami R, Yamamoto A, Kharma B, Kosaka K, Konishi I. PD-L1 on Tumor Cells Is Induced in Ascites and Promotes Peritoneal Dissemination of Ovarian Cancer through CTL Dysfunction.

Clin Cancer Res. 2013 Mar

15;19(6):1363-74. 査読有

17) Suzuki A, Kariya M, Matsumura N, Baba T, Yagi H, Mandai M, Konishi I, Fujii S.

Expression of p53 and p21(WAF-1), apoptosis, and proliferation of smooth muscle cells in normal myometrium during the menstrual cycle: implication of DNA damage and repair for leiomyoma development.

Med Mol Morphol. 2012 Dec;45(4):214-21. 査読有

18) Yamanoi K, Mandai M, Suzuki A, Matsumura N, Baba T, Yoshioka Y, Kosaka K, Konishi I.

Synchronous primary corpus and ovarian cancer: High incidence of endometriosis and thrombosis

Oncol Lett. 2012 Sep;4(3):375-380. 査読有

19) Ueda Y, Mandai M, Matsumura N, Baba T, Suzuki A, Yoshioka Y, Kosaka K, Konishi I.

Adenoid cystic carcinoma of Skene's glands: a rare origin in the female genital tract and the characteristic clinical course.

Int J Gynecol Pathol. 2012

Nov;31(6):596-600. 査読有

20) Mandai M, Matsumura N, Kosaka K, Yasumoto K, Baba T, Yoshioka Y, Suzuki A, Konishi I.

Laparoscopic tubo-ovarian transposition prior to chemoradiation for uterine cervical cancer

Int J Case Rep Imag. 2012 3(6):42-45. 査読有

21) Yasumoto K, Suzuki A, Matsumura N, Baba T, Oiwa Y, Miyamoto S, Matsuura M, Obama K, Kido A, Umeoka S, Minamiguchi S, Mikami Y, Yoshioka Y, Kosaka K, Mandai M, Konishi I.

Cancer risk and management in a woman with Peutz-Jeghers syndrome.

Int Canc Conf J. 2012 1:1-14. 査読有

22) Baba T, Su S, Umeoka S, Abiko K, Nakamoto Y, Mandai M, Matsumura N, Konishi I.

Advanced extragonadal yolk sac tumor serially followed up with (18)

F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computerized tomography and serum alpha-fetoprotein.

J Obstet Gynaecol Res. 2012

Mar;38(3):605-9. 査読有

23) Mandai M, Suzuki A, Matsumura N, Baba T, Yamaguchi K, Hamanishi J,

Yoshioka Y, Kosaka K, Konishi I
Clinical management of ovarian
endometriotic cyst (chocolate
cyst)-diagnosis, medical treatment and
minimal invasive surgery.
Curr Obstet Gynecol Rep. 2012 1:16-24. 査
読有

24) Yamamura S, Matsumura N, Mandai
M, Huang Z, Oura T, Baba T, Hamanishi J,
Yamaguchi K, Kang HS, Okamoto T, Abiko
K, Mori S, Murphy SK, Konishi I.
The activated transforming growth
factor-beta signaling pathway in peritoneal
metastases is a potential therapeutic
target in ovarian cancer.
Int J Cancer. 2012 Jan 1;130(1):20-8.査読有

25) Taki M, Baba T, Mandai M, Suzuki A,
Mikami Y, Matsumura N, Konishi I
A case of solitary fibrous tumor arising
slowly in vulva over 10 years – case report
and review.
J Obstet Gynaecol Res. 2012
May;38(5):884-8.査読有

26) 万代昌紀, 山口建, 松村謙臣, 小西郁生
明細胞腺癌の生物学的特性と分子標的治療
臨床婦人科産科 69 : 124-129, 2015 査読無

27) 万代昌紀, 山口建, 岡本尊子, 松村謙臣,
小西郁生
明細胞腺癌の特徴と分子標的治療
産婦人科の実際 63 : 967-971, 2014 査読無

28) 万代昌紀, 山口建, 天野泰彰, 松村謙臣,
岡本尊子, 小西郁生
子宮内膜症の発がんと酸化ストレス
日本生殖内分泌学会雑誌 18 : 17-19, 2013
査読無

29) 万代昌紀, 安彦郁, 濱西潤三, 吉岡弓子,
松村謙臣, 小西郁生
卵巣がんの再発における腫瘍免疫の関与と
免疫療法
臨床婦人科産科 67 : 2013 査読無

30) 松村謙臣, 山口建, 万代昌紀, 小西郁生
ゲノムワイドな解析に基づく卵巣癌の新規
治療法の開発
産婦人科の実際 62 : 307-313, 2013 査読無

31) 万代昌紀, 濱西潤三, 小西郁生
卵巣がんに対する臨床的免疫療法の現況と
展望
産婦人科の実際 62 : 369-375, 2013 査読無

32) 万代昌紀, 小西郁生
子宮頸がんに対する薬物療法の実際：術前補
助化学療法の進め方

臨床腫瘍プラクティス 9 : 42-46, 2013 査
読無

33) 万代昌紀, 小西郁生
ホルモン療法実践マニュアルー子宮肉腫
産科と婦人科 80 : 増刊号 136-140, 2013
査読無

34) 万代昌紀, 山口建, 松村謙臣, 岡本尊子,
天野泰彰, 馬場長, 小西郁生
卵巣明細胞腺癌における特異的遺伝子発現
と分子標的治療への展開
産科と婦人科 79 : 1279-1284, 2012 査読無

〔学会発表〕 (計 5 件)

1) 村上隆介, 万代昌紀, 堀川直城, 山ノ井康
二, 安彦郁, 吉岡弓子, 山口建, 濱西潤三,
馬場長, 松村謙臣, 小西郁生
卵巣癌のパスウェイ解析と多様な臨床情報
を継時的に検証する個別化治療への試み
第 65 回日本産科婦人科学会 H25.5.10

2) 奈倉道和, 小阪謙三, 松村謙臣, 万代昌紀,
山口建, 小西郁生
子宮頸癌における TGF-beta の役割
第 65 回日本産科婦人科学会 H25.5.10

3) 山ノ井康二, 松村謙臣, 吉岡弓子, 濱西潤
三, 馬場長, 小阪謙三, 万代昌紀, 小西郁生
機能下ノミクスアプローチによる, 卵巣癌に
おける腫瘍抑制遺伝子の検索
第 65 回日本産科婦人科学会 H25.5.10

4) 堀川直城, 馬場長, 村上隆介, 山ノ井康二,
濱西潤三, 吉岡弓子, 松村謙臣, 小阪謙三,
万代昌紀, 小西郁生
子宮頸癌における UGT1A1 遺伝子多型解析
の意義
第 65 回日本産科婦人科学会 H25.5.10

5) 松村謙臣, 村上隆介, 山ノ井康二, 山村省
吾, 山口建, 濱西潤三, 吉岡弓子, 馬場長,
森誠一, 小西郁生, 万代昌紀
遺伝発現解析に基づく卵巣癌の薬剤選択を
目指して
第 54 回日本婦人科腫瘍学会 H25.7.15

〔図書〕 (計 0 件)

〔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：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

万代 昌紀 (MANDAI Masaki)
近畿大学 医学部 教授
研究者番号：80283597

(2) 研究分担者

清水 章 (SHIMIZU Akira)
京都大学 医学部 教授
研究者番号：00162694

山田 亮 (YAMADA Ryo)
京都大学 医学部 教授
研究者番号：50301106