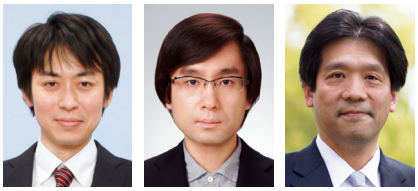
医療・ヘルスケア、創薬、卵巣がん

卵巣がんの治療抵抗性に寄与する特殊な細胞群の同定

医学系研究科　病態病理学

助教 **城戸 完介**　Researchmap https://researchmap.jp/kansukekido
准教授 **野島 聡**　Researchmap https://researchmap.jp/snojima
教授 **森井 英一**　Researchmap https://researchmap.jp/read0046454



研究の概要

卵巣がんの治療においては、がん細胞がカルボプラチンなどのプラチナ系抗がん剤に対し耐性を獲得してしまうプラチナ抵抗性と呼ばれる現象が臨床的にしばしば問題となるが、その分子機序についてはよく分かっていなかった。

今回、研究グループは、卵巣がんの組織型のひとつである高異型度漿液性癌の患者から採取された腫瘍組織中のがん細胞のタンパク質発現パターンを1細胞レベルにて詳細に解析することで、プラチナ抵抗性を示すがん組織において、SMARCA4低発現かつSMARCA2高発現という特殊な発現パターンを示すがん細胞群が多く存在することを見出した。また、バイオインフォマティクスの解析手法を駆使することで、これらのがん細胞群では、線維芽細胞増殖因子（FGF）シグナルの活性化が起こっていることを明らかにした。更に、マウスを用いた動物治療実験を行うことで、FGF 受容体阻害薬とプラチナ系抗がん剤との併用療法が卵巣がんに対し効果的であることを証明した。

研究の背景と結果

卵巣がんは早期発見・治療の難しい女性特有のがんであり、高異型度漿液性癌はその中でも最も多い組織型である。卵巣高異型度漿液性癌の治療の過程では、「プラチナ抵抗性」と呼ばれる標準治療薬であるカルボプラチンなどのプラチナ系抗がん剤への耐性を獲得してしまう現象がしばしば問題となるが、その分子機序については未知の部分が多く、抵抗性を獲得した場合に有効な治療法についても確立されていなかった。

研究グループは、遺伝子のエピジェネティクス制御に関わるSWI/SNF複合体のATPaseドメインを担うSMARCA4、SMARCA2という2つの分子に着目し、これら発現パターンによって高異型度漿液性癌の組織中に存在する癌細胞を性格づけようと試みた。

チラミドシグナル増幅法を用いた蛍光多重免染色システムを用いて患者由来の卵巣高異型度漿液性癌組織を構成する癌細胞のSMARCA4とSMARCA2の発現パターンを1細胞レベルで詳細に観察したところ、プラチナ抵抗性再発例ではSMARCA4低発現かつSMARCA2高発現という特殊な発現パターンを示す癌細胞群が多いことが見い出された。次に、発現プラスミドベクターの安定導入と低分子干渉RNA（siRNA）によるノックダウンを組み合わせSMARCA4低発現かつSMARCA2高発現の高異型度漿液性癌細胞株を作製、これらが強いカルボプラチン耐性を示すことを示した。更に、RNAシークエンス（RNA-seq）やオープンクロマチン解析（ATAC-seq）を含むバイオインフォマティクスの手法を駆使することで、これらの特殊な細胞群において、線維芽細胞増殖因子（FGF）シグナルが活性化していることを明らかにした。この際、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MAPK）経路の活性化、及び抗アポトーシス分子の発現上昇も認められ、こういった機序を介してプラチナ抵抗性を獲得していることが分かった（図1）。免疫不全マウスを用いた皮下移植モデルによる治療実験では、FGF 受容体阻害薬（ペミガチニブ）とプラチナ系抗がん剤（カルボプラチン）との併用療法が、卵巣高異型度漿液性癌の増殖を抑制するのに効果的であることが証明された（図2）。

研究の意義と将来展望

研究成果から、卵巣がんのプラチナ抵抗性に寄与する特殊ながん細胞群の存在と、その抵抗性を規定する新たな分子機序が明らかになった。この細胞群の多寡を病理組織検査にて調べることで、患者のプラチナ抵抗性リスクを予測する新しい診断系が確立できる可能性がある。また、プラチナ抵抗性を来した卵巣がん患者に対する、FGF シグナルを標的とした新しい併用薬物治療が開発されることも期待できる。

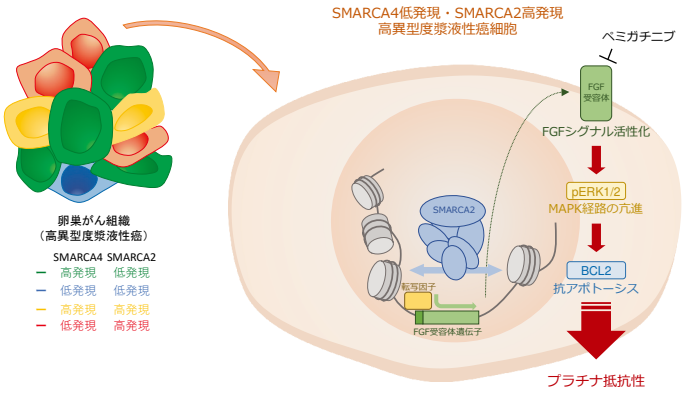


図1. SMARCA4低発現且つSMARCA2高発現の卵巣がん細胞におけるプラチナ抵抗性獲得メカニズム

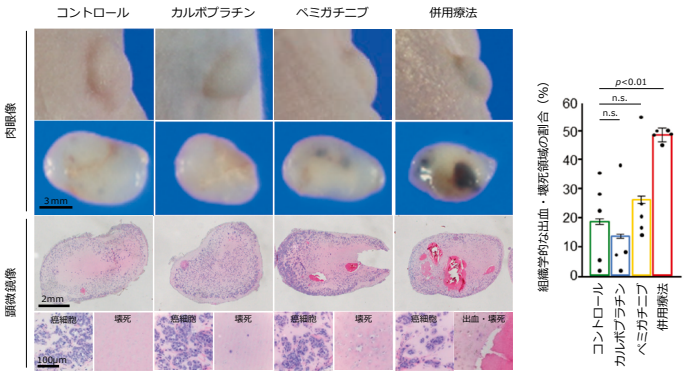


図2. マウスを用いた動物実験による併用療法の検証.（左）ヌードマウスに皮下移植された卵巣高異型度漿液性癌細胞株 OVKATE 細胞ゼノグラフトの肉眼像及び顕微鏡像.（右）組織学的な出血・壊死領域の定量.

特　許
論　文　Kido, Kansuke; Nojima, Satoshi; Morii, Eiichi et al. Ovarian high-grade serous carcinoma cells with low SMARCA4 expression and high SMARCA2 expression contribute to platinum resistance. The Journal of Pathology. 2023, 260(1), 56-70. doi: 10.1002/path.6064
参考URL　https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2023/20230301_2
キーワード　がん、卵巣がん、病理診断、エピジェネティクス