

平成 28 年 12 月 12 日

癌の転移の一種である胃癌腹膜播種（ふくまくはしゅ）に特異的な 新しい標的分子 synaptotagmin 8 の発見 ～革新的な分子標的治療薬とそのコンパニオン診断薬開発へ～

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）消化器外科学の小寺 泰弘（こでらやすひろ）教授、神田 光郎（かんだみつろう）助教の研究グループは、ほぼ全ての既知の遺伝子とその選択的スプライシング産物を対象とした 57751 分子の網羅的遺伝子発現解析から、胃癌の転移再発形式の中で最も高頻度かつ難治性である腹膜播種^{*1}に特異的発現する synaptotagmin 8 を発見し、これを阻害することで胃癌細胞の活動性を低下させ、腹膜播種形成を抑制できることを明らかにしました。

胃癌は依然として罹患数・死亡者数の高い疾患です。胃癌の予後に大きく関わる再発転移の形式には腹膜播種、リンパ節転移、血行性転移という 3 つの転移経路がありますが、これらが全て一括して扱われていることが治療と診断の限界を作っています。研究グループは、胃癌の転移の中でも特に高頻度で難治性である腹膜播種に対する新規分子標的治療薬^{*2}とコンパニオン診断法^{*3}の開発を目指して、腹膜播種に特異的に関与する分子の同定を試みました。転移形式別網羅的遺伝子発現解析の結果、synaptotagmin 8 が腹膜播種群のみで有意な発現増加を示していることを発見しました。胃癌細胞株で synaptotagmin 8 の発現を人為的に抑制すると、浸潤する能力と移動する能力が低下することに加えて、抗癌剤 5-FU の効果が上昇することが明らかになりました。また、マウスの腹腔内に胃癌細胞を注入して腹膜播種の状態を作り、synaptotagmin 8 を阻害する siRNA[※]を腹腔内投与すると、腹膜播種の増大が抑制され生存期間が有意に延長しました。胃癌組織中の synaptotagmin 8 発現量は腹膜播種を伴っている胃癌のみならず、治癒切除術ののちに腹膜播種再発を起こした胃癌の組織中で有意な上昇を認めました。

synaptotagmin 8 の阻害は既存の治療薬と異なる、完全に新しい治療法となります。その特異性の高さから、コンパニオン診断法により選別された対象に対して、極めて効率的かつ有効な治療法となることが期待されます。今後、阻害効果の高い医薬品を創製していくとともに、将来的には胃癌のみならず腹膜播種を高頻度に起こす膵癌、卵巣癌などの他の癌にも応用していくことを目指しています。

本研究成果は、米国科学雑誌「Annals of Surgery」（米国東部時間 2016 年 12 月 6 日付けの電子版）に掲載されました。

癌の転移の一種である胃癌腹膜播種（ふくまくはしゅ）に特異的な
新しい標的分子 synaptotagmin 8 の発見
～革新的な分子標的治療薬とそのコンパニオン診断薬開発へ～

ポイント

- 57751 分子の網羅的遺伝子発現解析から、進行胃癌の転移再発形式の中で最も高頻度かつ難治性である腹膜播種に特異的に発現する synaptotagmin 8 を発見しました。
- synaptotagmin 8 を阻害することで、胃癌細胞の活動性を低下させ、腹膜播種形成を抑制できることが明らかになりました。
- synaptotagmin 8 は、すでに腹膜播種のある胃癌だけでなく、治癒切除術の後、腹膜播種を再発した胃癌でも高発現していることが分かりました。

1. 背景

胃癌は日本で年間罹患数（約 13 万人）、年間死亡者数（約 5 万人）ともに第 3 位と頻度が高く、特に転移や再発をきたし切除することのできない場合、その予後は非常に不良です。この状況の中、胃癌に対し保険適応となっている分子標的治療薬は、ラムシルマブ（ramucirumab）と HER2 陽性胃癌に対するトラスツズマブ（trastuzumab）の 2 つのみとなっています。胃癌の予後に大きく関わる再発転移の形式としては、腹膜播種、リンパ節転移、血行性転移という 3 つの転移経路がありますが、それぞれは全く性質が異なります。しかし、転移を有する胃癌はがん診療ガイドライン上でも「Stage IV 胃癌」として一括で扱われており、それぞれの転移経路に特異的な診断マーカーや分子標的治療薬は存在しないのが実情です。腹膜播種は、その中でも特に多く見られる難治な転移再発形式です。癌の転移が成立するまでの過程には多くの分子が関与することが知られており、その中には転移経路に「特異的な分子」が存在すると考えられています。研究グループは、この「特異的な分子」が新たな胃癌腹膜播種治療開発のきっかけとなると考え、新規分子標的治療薬の開発とともに、その治療薬の感受性を事前に判定できるコンパニオン診断法の開発を目指しました。

2. 研究成果

胃切除術が施行された Stage III 胃癌を、長期間無再発群、腹膜播種群、肝転移群、リンパ節転移群の 4 群に分け、次世代シーケンサーを用いて網羅的遺伝子発現解析を行いました。57751 分子の発現をこの 4 群で比較したところ、synaptotagmin 8 が腹膜播種群のみで有意な発現増加を示していることを発見しました。synaptotagmin 8 を発現している胃癌細胞株を対象に、siRNA 法を用いたノックダウン（発現を人工的に抑えること）を行ったところ、胃癌細胞の浸潤する能力（浸潤能：図 1A）と移動する能力（遊走能：図 1B）が低下することに加えて、胃癌治療で最も使用されている抗癌剤 5-FU の効果が上昇し細胞増殖を抑えられることが明らかになりました（図 1C）。

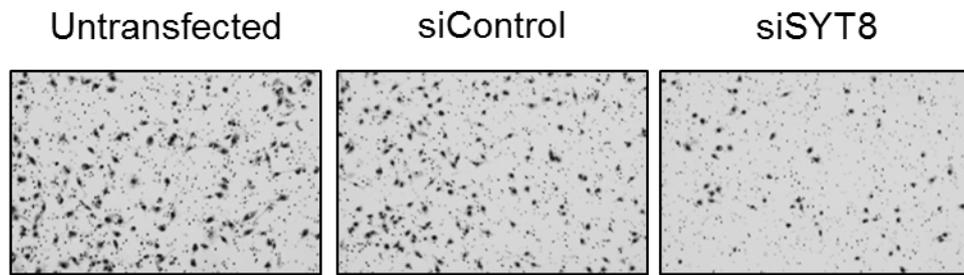
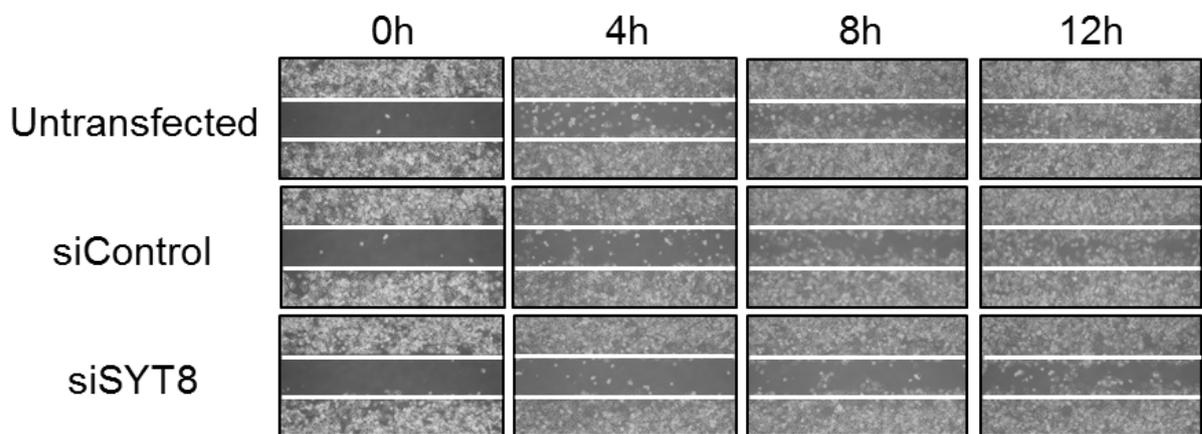
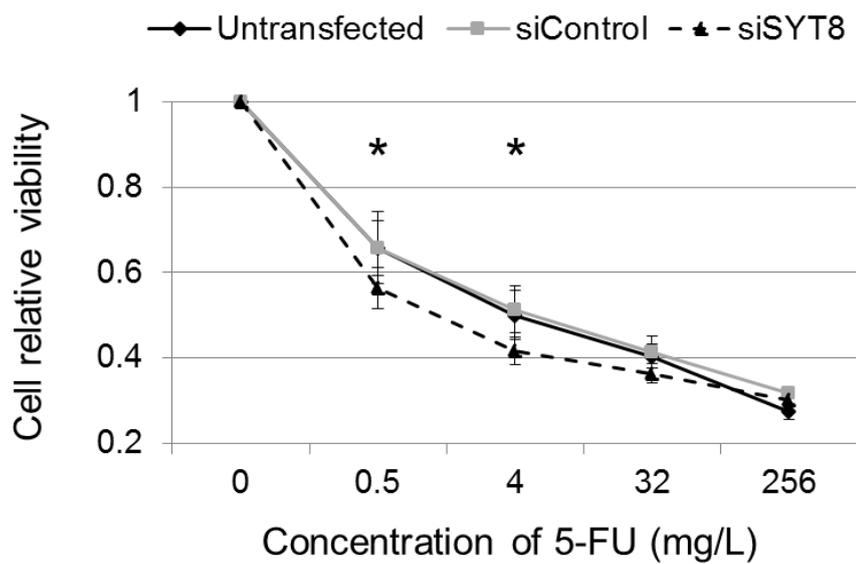
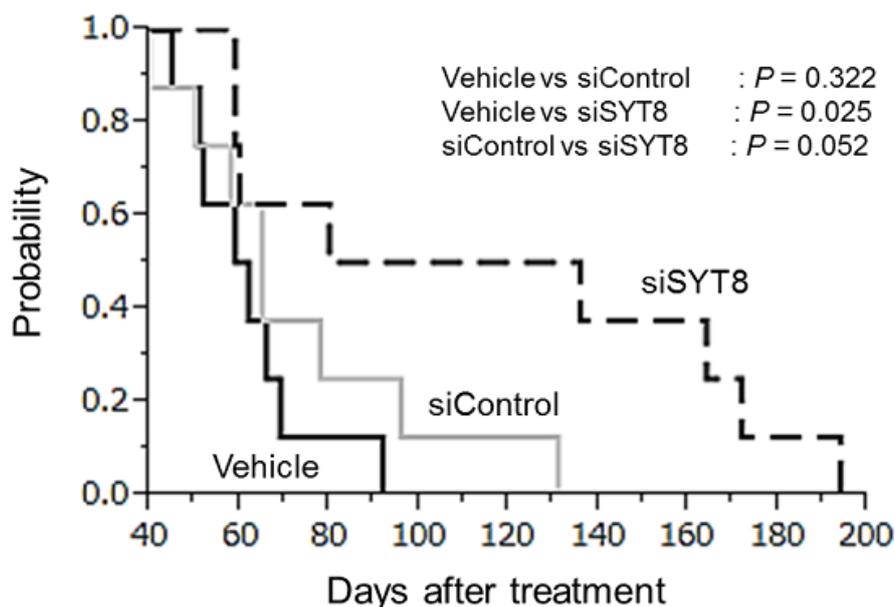
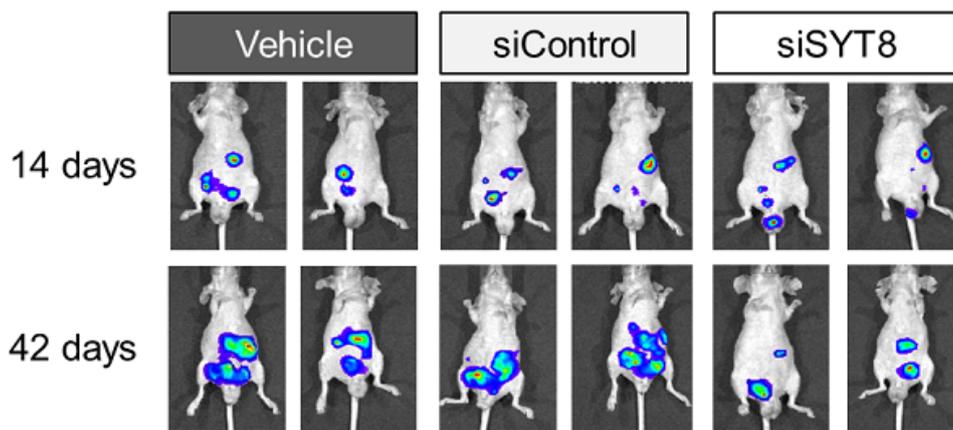
A**B****C**

図 1 : synaptotagmin 8 阻害による胃癌細胞株の浸潤能 (A)、遊走能 (B)、5-FU の効果 (C) の変化

また、マウスの腹腔内に胃癌細胞を注入して腹膜播種の状態を作り、synaptotagmin 8 を阻害する siRNA 腹腔内投与の治療効果を調べました。すると、siRNA 投与を行ったマウスでは、ブドウ糖のみ投与したもの (Vehicle) や非特異的 siRNA (siControl) と比較して腹膜播種の増大が抑制され、その結果マウスの生存期間が有意に延長しました (図 2 左)。これにより、synaptotagmin 8 阻害の胃癌腹膜播種治療効果が示されました。胃癌組織中の synaptotagmin 8 発現量を調べたところ、腹膜播種を起こしていた胃癌の大部分で synaptotagmin 8 が高発現していました (図 2 下 A)。さらに、治癒切除術ののちに腹膜播種再発を起こした胃癌では手術の時点で胃癌組織中の synaptotagmin 8 が上昇していたことも発見しました (図 2 下 B)。これらのことから、synaptotagmin 8 の発現を調べることで腹膜播種の存在診断のみならず、将来の腹膜播種発生リスクも評価可能であることが示されました。

これらの研究成果は、すでに国内特許・国際特許に出願しています。

Therapeutic application



Diagnostic and predictive application

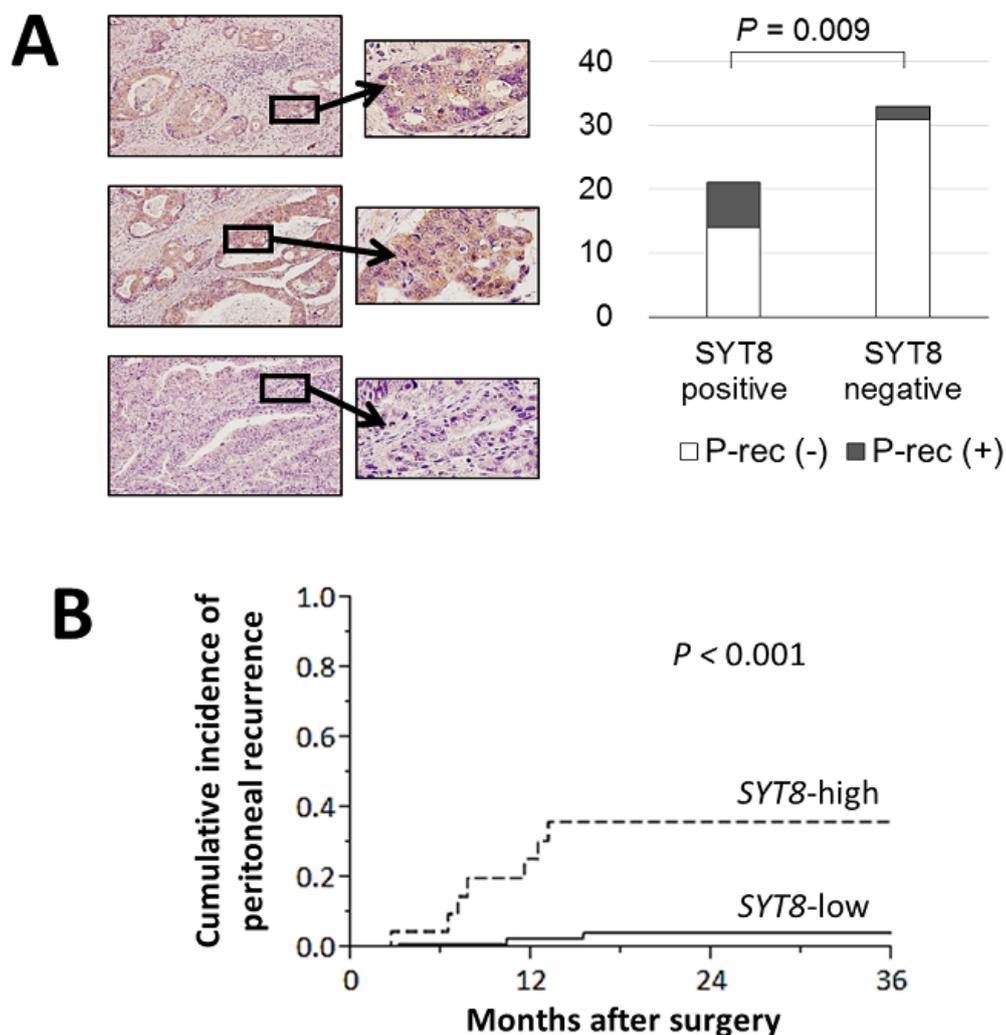


図 2 上・下 : synaptotagmin 8 の胃癌腹膜播種の治療、診断、予測における有用性

3. 今後の展開

多様性の大きい胃癌では、全体を一括したアプローチからでは効果の大きい治療法の確立は困難と考えました。このコンセプトから発見した synaptotagmin 8 は、腹膜播種を生じる胃癌に特化した標的分子です。医薬品のもつ特異性の高さは、コンパニオン診断法により選別された対象に対しては極めて効率的かつ有効な治療へとつながります。また synaptotagmin 8 は、現在の標準的治療である抗がん剤 S-1 を内服していても腹膜播種が発生する状況から見出されており、既存治療では制御できなかった状況を克服する鍵となる可能性があります。

synaptotagmin 8 阻害薬は既存の分子標的治療薬の作用機序と全く異なるため、完全に新しい治療薬となります。今後、阻害効果の高い医薬品を創製していくとともに、将来的には胃癌のみならず腹膜播種を高頻度に起こす膵癌、卵巣癌などの他の癌にも応用していくことを目指しています。

4. 用語説明

※1 腹膜播種

癌の転移の一つで、腹腔内に癌細胞が播種（散らばること）して腹膜上に多数の癌細胞の塊である小結節を形成するものです。腹膜播種が増加することで、腹水や腸閉塞を引き起こします。

※2 分子標的治療薬

癌などの治療において、その病気に特有あるいは過剰に発現している特定の標的分子を狙い撃ちにしてその機能を抑える薬剤の総称です。癌細胞のみを攻撃することで、より高い治療効果とより少ない副作用を併せ持つ治療法として期待されています。

※3 コンパニオン診断法

医薬品の効果や副作用を投薬前に予測するために行なわれる検査のことで、個人の反応性を事前に判定できるため個別化治療に不可欠とされています。

※4 siRNA

small interfering RNA の略称です。低分子二本鎖 RNA であり、配列特異的に遺伝子発現を抑制します。

5. 発表雑誌

Kanda M, Shimizu D, Tanaka H, Tanaka C, Kobayashi D, Hayashi M, Iwata N, Niwa Y, Yamada S, Fujii T, Sugimoto H, Murotani K, Fujiwara M, Kodera Y. Significance of SYT8 for the Detection, Prediction, and Treatment of Peritoneal Metastasis from Gastric Cancer. *Annals of Surgery* (米国東部時間 2016 年 12 月 6 日付電子版に掲載).

English ver.

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical/en/res/ResearchTopics/2016/synaptotagmin8_20161206en.pdf