

卵巣がん DNA 搭載細胞外小胞を用いた新規リキッド バイオプシー法を開発

～早期診断補助および PARP 阻害薬の治療反応予測への応用に期待～

【本研究のポイント】

- ・卵巣がん患者の腹水中では、良性卵巣腫瘍と比較して細胞外小胞(EV)由来 DNA 量が有意に増加することを発見した
- ・腹水細胞診が陰性の卵巣がん患者でも EV-DNA 量が増加しており、診断補助バイオマーカーとなる可能性を示した
- ・腹水由来 EV-DNA が腫瘍組織のコピー数異常(CNV)を高精度に反映することを明らかにした
- ・droplet digital PCR を用いた標的遺伝子の CNV 解析により、PARP 阻害薬への治療反応性予測に成功した
- ・体液中 EV-DNA を用いた低侵襲リキッドバイオプシーとして、卵巣がんの診断補助および個別化医療への応用が期待される

【研究概要】

名古屋大学大学院医学系研究科産婦人科学の植草良輔 客員研究者、医学部附属病院産科婦人科の横井暁 講師(同大学高等研究院兼務)、および大学院医学系研究科産婦人科学の梶山広明 教授らの研究グループは、高異型度漿液性卵巣がん(high-grade serous ovarian carcinoma: HGSOC)患者の腹水中に存在する細胞外小胞(Extracellular vesicles: EV)^{※1}由来 DNA(EV-DNA)を解析することで、卵巣がんにおける診断補助および治療反応性予測に有用な新たなリキッドバイオプシー法を開発しました。

卵巣がんは婦人科悪性腫瘍の中でも予後不良ながんであり、多くの症例が進行期で発見されます。特に高悪性度漿液性卵巣がんでは、遺伝子変異だけでなく、ゲノムのコピー数異常(Copy number variation: CNV)^{※2}が高頻度に認められます。しかし、腫瘍組織を十分に採取できない症例や、既存の検査のみでは診断や治療選択が難しい症例もあり、体液を用いて低侵襲に腫瘍情報を取得できる新たなバイオマーカーの開発が求められていました。

本研究では、卵巣がん患者および良性卵巣腫瘍患者の腹水から EV を分離し、EV-DNA 量および CNV プロファイルを解析しました。その結果、卵巣がん患者の腹水では EV-DNA 量が有意に増加していることを明らかにしました。さらに、腹水中 EV-DNA が卵巣がんの早い段階から増加している可能性が示されました。この結果から、腹水 EV-DNA は卵巣がんの診断補助バイオマーカーとして応用できる可能性があります。

さらに、腹水由来 EV-DNA の CNV プロファイルは腫瘍組織 DNA の CNV プロファイルを高い精度で反映しており、従来の cell-free DNA と比較して、より豊富な腫瘍関連ゲノム情報を含むことが示されました。また、臨床応用を見据えた droplet digital PCR(ddPCR)^{※3}による標的遺伝子解析により、*ARID1A*、*NOTCH3*、*CSMD3*、*ELP4*、*BARD1* の 5 遺伝子 CNV シグネチャーが、PARP 阻害薬^{※4}であるオラパリブへの治療反応性を高精度に予測できることを見出しました。

本研究成果は、体液中 EV-DNA を用いた低侵襲リキッドバイオプシーにより、卵巣がんの診断補助および個別化治療の実現に貢献することが期待されます。今後、より大規模な前向き臨床研究を通して、本手法の臨床有用性を検証していく予定です。

本研究成果は、2026 年 5 月 16 日付で国際学術誌「Journal of Extracellular Vesicles」に掲載されました。

1. 背景

卵巣がんは婦人科悪性腫瘍の中でも予後不良ながんであり、初期には自覚症状に乏しいため、多くの患者さんが進行した状態で診断されます。特に高悪性度漿液性卵巣がん(HGSOC)は、卵巣がんの中で最も頻度が高い組織型であり、再発率が高く、新たな診断法や治療効果予測法の開発が重要な課題となっています。

近年、卵巣がん治療では PARP 阻害薬が広く使用されるようになり、BRCA 遺伝子変異や相同組換え修復異常(HRD)などが治療選択のためのバイオマーカーとして用いられています。しかし、これらの既存バイオマーカーのみでは実際の治療反応性を十分に予測できない場合もあり、より実臨床に即した新たな治療効果予測バイオマーカーが求められていました。

また、卵巣がんでは腫瘍組織の採取が困難な患者さんや、手術が難しい患者さんも少なくありません。そのため、血液や腹水などの体液から腫瘍情報を取得するリキッドバイオプシー技術の開発が期待されています。細胞外小胞(EV)は、細胞から分泌される小さな膜小胞であり、DNA、RNA、タンパク質など多様な分子を含みます。EV は血液や腹水などあらゆる体液中に安定して存在するため、がんの診断や治療効果予測に用いる新たなバイオマーカーとして注目されています。

本研究では、卵巣がん患者の体液に含まれる EV-DNA に着目し、その DNA 量およびコピー数異常(CNV)を解析することで、卵巣がんの診断補助および治療反応性予測への応用可能性を検討しました。

2. 研究成果

本研究グループは、卵巣がん患者および良性卵巣腫瘍患者の腹水から EV を分離し、EV-DNA を抽出して解析を行いました。まず、良性卵巣腫瘍患者の腹水では EV-DNA 量が極めて少ない一方で、卵巣がん患者の腹水では EV-DNA 量が有意に高いことが明らかとなりました。

さらに、腹水細胞診の結果に基づいて解析したところ、細胞診陽性例だけでなく、細胞診陰性の卵巣がん患者においても EV-DNA 量が良性疾患と比較して有意に高いことが示されました。このことから、EV-DNA 量の増加は、細胞診で明らかな悪性細胞が検出される前の段階でも認められる可能性があり、卵巣がんの診断補助バイオマーカーとして有用である可能性が示されました。

次に、腹水由来 EV-DNA のコピー数異常(CNV)を解析したところ、EV-DNA の CNV プロファイルは腫瘍組織 DNA の CNV プロファイルを高い精度で反映していることが分かりました。一方、血清由来 EV-DNA では腫瘍 DNA との一致性は限定的でした。

また、本研究では、従来の cell-free DNA と EV-DNA を比較し、EV-DNA が腫瘍関連ゲノム情報をより豊富に含む可能性を示しました。これにより、EV-DNA は卵巣がんの腫瘍ゲノム情報を反映する有用な材料であると考えられます。

さらに、臨床応用を見据え、網羅的シーケンズ解析だけでなく、より簡便で高感度な droplet digital PCR(ddPCR)を用いた標的遺伝子解析を行いました。その結果、*ARID1A*、*NOTCH3*、*CSMD3*、*ELP4*、*BARD1* の 5 遺伝子からなる CNV シグネ

チャーにより、PARP 阻害薬オラパリブへの治療反応性を高精度に予測できることを明らかにしました。

以上の結果から、腹水由来 EV-DNA は、卵巣がんの診断補助に加えて、PARP 阻害薬の治療反応性を予測する新たなバイオマーカーとして応用できる可能性が示されました。

3. 今後の展開

本研究により、EV-DNA の量的変化および CNV プロファイル解析が、卵巣がんの診断補助および治療反応性予測に有用である可能性が示されました。

特に、腹水細胞診が陰性であっても腹水 EV-DNA 量が増加していたことは、従来の細胞診では捉えきれない腫瘍関連情報を EV-DNA 解析により検出できる可能性を示しています。これにより、将来的には、卵巣がんの診断補助や早期発見に貢献する新たな検査法として発展することが期待されます。

また、PARP 阻害薬の治療反応性を予測できる可能性が示されたことから、EV-DNA 解析は、患者さん一人ひとりに適した治療を選択する個別化医療にも貢献できると考えられます。今後は、より多くの患者さんを対象とした前向き臨床研究を通して、本手法の診断能および治療効果予測能を検証していく予定です。

さらに、血液中から腫瘍関連 EV をより高精度に回収する技術を発展させることで、腹水だけでなく血液を用いた、より低侵襲なリキッドバイオプシー法への応用も期待されます。

4. 支援・謝辞

本研究は、令和 2 年度 AMED 革新的がん医療実用化研究事業「卵巣がんゲノム搭載細胞外小胞による新規リキッドバイオプシー戦略」、令和 3 年度 JST 創発的研究支援事業(FOREST)「がん細胞外小胞の臨床応用へ向けた基盤技術開発研究」、令和 6 年度基盤研究(B)「細胞外小胞トランスレーショナル解析による新規卵巣がん治療戦略開発」の支援のもとで行われたものです。

【用語説明】

※1 細胞外小胞(Extracellular vesicles: EV)

細胞から分泌される小さな膜小胞です。DNA、RNA、タンパク質など様々な生理活性物質を含み、細胞間の情報伝達に関与します。血液や尿、腹水などあらゆる体液中に存在します。

※2 コピー数異常(Copy number variation: CNV)

ゲノム DNA の一部が通常より多く存在する「増幅」や、少なくなる「欠失」などの異常を指します。高悪性度漿液性卵巣がんでは CNV が高頻度に認められ、がんの性質や治療反応性に関係すると考えられています。

※3 droplet digital PCR(ddPCR)

DNA を多数の微小液滴に分け、それぞれの液滴内で PCR 反応を行う高感度な DNA 解析技術です。少量の DNA でもコピー数を高精度に測定することができます。

※4 PARP 阻害薬

DNA 修復に関わる PARP という酵素を阻害する分子標的薬です。BRCA 遺伝子変異や相同組換え修復異常を有する卵巣がんなどで有効性が示されており、卵巣がん治療における重要な薬剤です。

【論文情報】

雑誌名:Journal of Extracellular Vesicles

論文タイトル:DNA copy number profiling in extracellular vesicles as clinical biomarkers of high-grade serous ovarian carcinoma

著者:Ryosuke Uekusa, Akira Yokoi, Hiroaki Kajiyama, et al.

DOI: [10.1002/jev2.70308](https://doi.org/10.1002/jev2.70308)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Jou_260520en.pdf