

平成 30 年 6 月 4 日

胃癌の血行性転移関連分子阻害で肝臓への転移を抑制！ ～ニーズの高まっている革新的な分子標的治療薬の開発へ～

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・門松 健治）消化器外科学の小寺 泰弘（こでらやすひろ）教授、医学部附属病院（病院長・石黒 直樹）消化器外科二の神田 光郎（かんだみつろう）助教の研究グループは、実際に転移を起こした胃癌患者から得た生体試料を用いて、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^{*1}を対象に 57749 種類の分子の網羅的遺伝子発現解析を行い、胃癌の血行性転移^{*2}の中で最も高頻度で肝転移を伴う胃癌組織中において、synaptotagmin 7 という分子が異常に高発現していることを発見しました。また、ゲノム編集技術でこれを喪失させることで胃癌細胞の活動性を著しく低下させ、肝転移形成が抑制され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。胃癌の治療の見通し（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、治療上、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。胃癌の転移の中では腹膜播種の頻度が比較的多かったものの、手術後抗癌剤の進歩、ヘリコバクターピロリ除菌療法の普及、食生活の欧米化などによって、徐々に肝転移をはじめとする血行性転移の頻度と重要性が増してきています。本研究グループは、今後、頻度がさらに増加することが予想され、ニーズの高まっている胃癌血行性転移に対する新規分子標的治療薬^{*3}とコンパニオン診断法^{*4}の開発を目指して、血行性転移を伴う胃癌で高発現している分子を明らかにすることを試みました。網羅的遺伝子発現解析の結果、synaptotagmin 7 という分子が肝転移を伴う胃癌組織中で異常高発現していることを発見しました。ゲノム編集^{*5}技術を用いて胃癌細胞株から synaptotagmin 7 の発現を人為的に喪失させると、その増殖する能力のみでなく、血行性転移に重要とされる浸潤する能力、移動する能力、接着する能力が著しく低下することが明らかになりました。その背景として、synaptotagmin 7 の喪失により細胞が細胞死に向かうことや細胞周期に変化をきたしていることが分かりました。マウスの皮下に胃癌細胞を注入すると腫瘍が形成され徐々に増大しますが、synaptotagmin 7 の発現を喪失させた細胞ではその大きさが小さくなりました。さらに、マウスの肝臓に向けて胃癌細胞を注入すると肝転移を形成しますが、synaptotagmin 7 の発現を喪失させた細胞を注入しても腫瘍形成は劇的に抑制され、肝転移ができない、もしくは、わずかのみ形成されることが明らかになりました。実際の症例でも、切除した胃癌組織中の synaptotagmin 7 発現量は肝転移を伴っている胃癌のみならず、治癒切除術ののちに肝転移再発を起こした胃癌の組織中で明らかに増加していました。

synaptotagmin 7 を阻害する方法は、既存の癌治療薬と異なる完全に新しい治療法となります。コンパニオン診断法により synaptotagmin 7 を発現している胃癌を選別することで、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。synaptotagmin 7 は胃癌の他にも、乳癌、大腸癌、前立腺癌、卵巣癌、膵臓癌などでも高発現しており、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、英国科学雑誌「Oncogene」（米国東部時間 2018 年 6 月 1 日付電子版）に掲載されました。

胃癌の血行性転移関連分子阻害で肝臓への転移を抑制！ ～ニーズの高まっている革新的な分子標的治療薬の開発へ～

ポイント

- 生体試料を用いた 57749 種類の分子の網羅的遺伝子発現解析から、血行性転移を伴う胃癌で異常高発現する synaptotagmin 7 を発見しました。
- 癌細胞から synaptotagmin 7 を喪失させることで、胃癌細胞の転移に必要な能力が著しく低下し、肝転移形成が抑制されることが明らかになりました。
- 胃癌組織中に synaptotagmin 7 が高発現していると、将来的に血行性転移を起こしやすい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)、そして、免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブ(nivolumab)の 3 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、血行性転移、腹膜播種、リンパ節転移という 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。胃癌の転移の中では腹膜播種の頻度が比較的多く見受けられましたが、補助化学療法の進歩、ヘリコバクターピロリ除菌療法の普及、食生活の欧米化などによって、徐々に肝転移をはじめとする血行性転移の頻度と重要性が増してきています。癌細胞が血液の流れに入り込み、別の臓器で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いますが、決定的役割を持つ分子の理解はまだ不十分です。研究グループは、この血行性転移に関与する新たな分子が胃癌治療法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、その治療薬の効果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

すでに肝転移を有している進行胃癌から得た生体試料を用い、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。57749 におよぶ分子の発現状況を解析した結果、synaptotagmin 7 が肝転移を伴う胃癌組織中で異常に高発現していることを発見しました。synaptotagmin 7 を発現している胃癌細胞株を対象のゲノム編集技術を用いたノックアウト(特定の遺伝子を人工的に不活性化させること)を行ったところ、胃癌細胞の増殖する能力(増殖能: 図 1A)、移動する能力(遊走能: 図 1B)、浸潤する能力(浸潤能: 図 1C)、接着する能力(接着能: 図 1D)が低下しました。

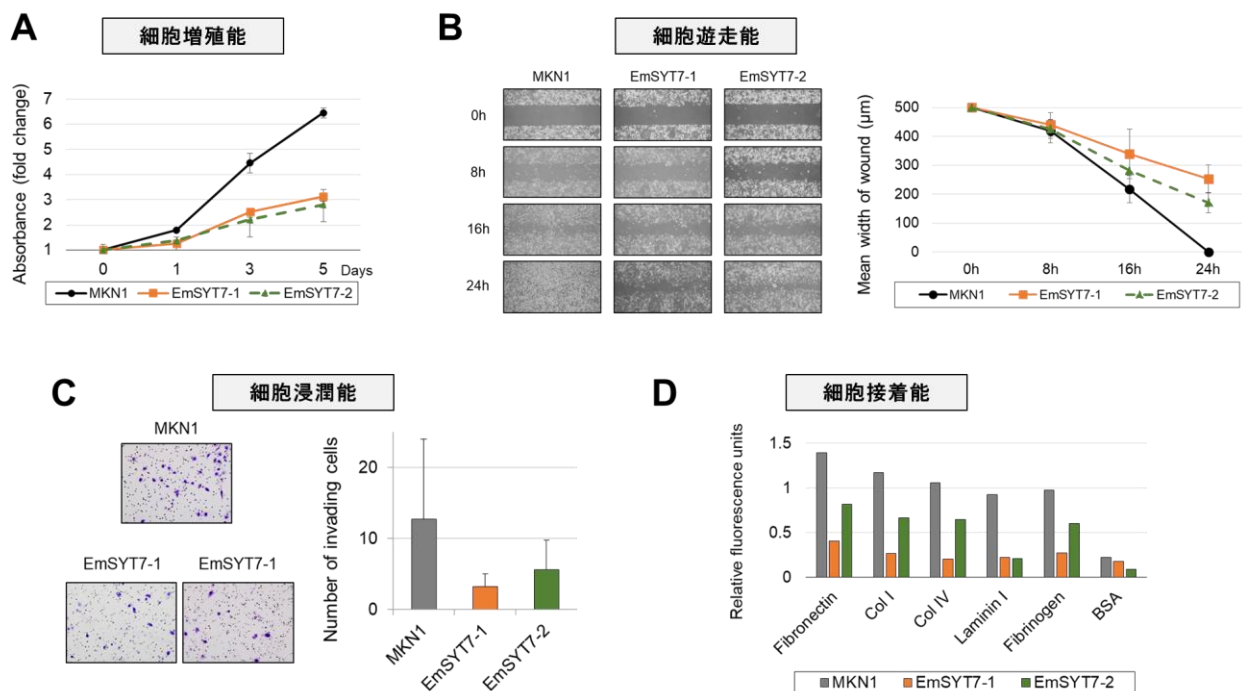


図 1 : synaptotagmin 7 ノックアウトによる胃癌細胞株の増殖能 (A)、遊走能 (B)、浸潤能 (C)、接着能 (D) の変化。MKN1;未処理胃癌細胞, EmSYT7; synaptotagmin 7 ノックアウト胃癌細胞。

また、synaptotagmin 7 のノックアウトによって細胞周期が一部停止し (図 2A)、アポトーシス (細胞死) に向かう細胞の比率が増加すること (図 2B) を明らかにしました。

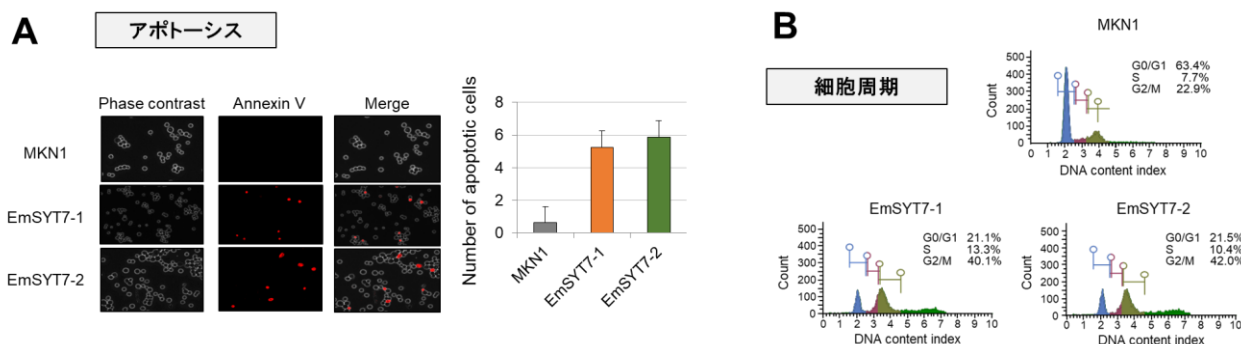


図 2 : synaptotagmin 7 ノックアウトによる胃癌細胞株のアポトーシス細胞比率 (A)、細胞周期 (B) の変化。MKN1;未処理胃癌細胞, EmSYT7; synaptotagmin 7 ノックアウト胃癌細胞。

さらに、動物実験により synaptotagmin 7 の役割を調べました。マウスの皮下に胃癌細胞を注入することで皮下腫瘍を作成しました。未処理の胃癌細胞を注入した場合、皮下腫瘍は時間経過とともに増大しました。これと比較して synaptotagmin 7 をノックアウトした胃癌細胞では皮下腫瘍が増大する程度が小さくなりました (図 3A)。マウスの門脈 (腸から肝臓に向かう大きな血管) 内に胃癌細胞を注入すると肝転移が形成されましたが、synaptotagmin 7 の発現を喪失させた細胞を注入しても腫瘍形成は劇的に抑制され、肝転移ができない、もしくは、わずかのみ形成されることが明らかになりました (図 3B)。これらにより、synaptotagmin 7 は胃癌の肝転移形成において重要な役割を有し、これを喪失させることで胃癌肝転移形成が阻害されることが示されました。

胃癌組織中での synaptotagmin 7 発現量を調べたところ、胃癌組織中の synaptotagmin 7 発現量は

肝転移を伴っている胃癌のみならず、治癒切除術ののちに肝転移再発を起こした胃癌の組織中でも明らかに増加していました（図 3C）。さらに、治癒切除術ののちの肝転移再発は、手術の時点で胃癌組織中の synaptotagmin 7 が上昇していた群で有意に多く（図 3D）、将来的に肝臓で再発する危険性を予測できることが示されました。

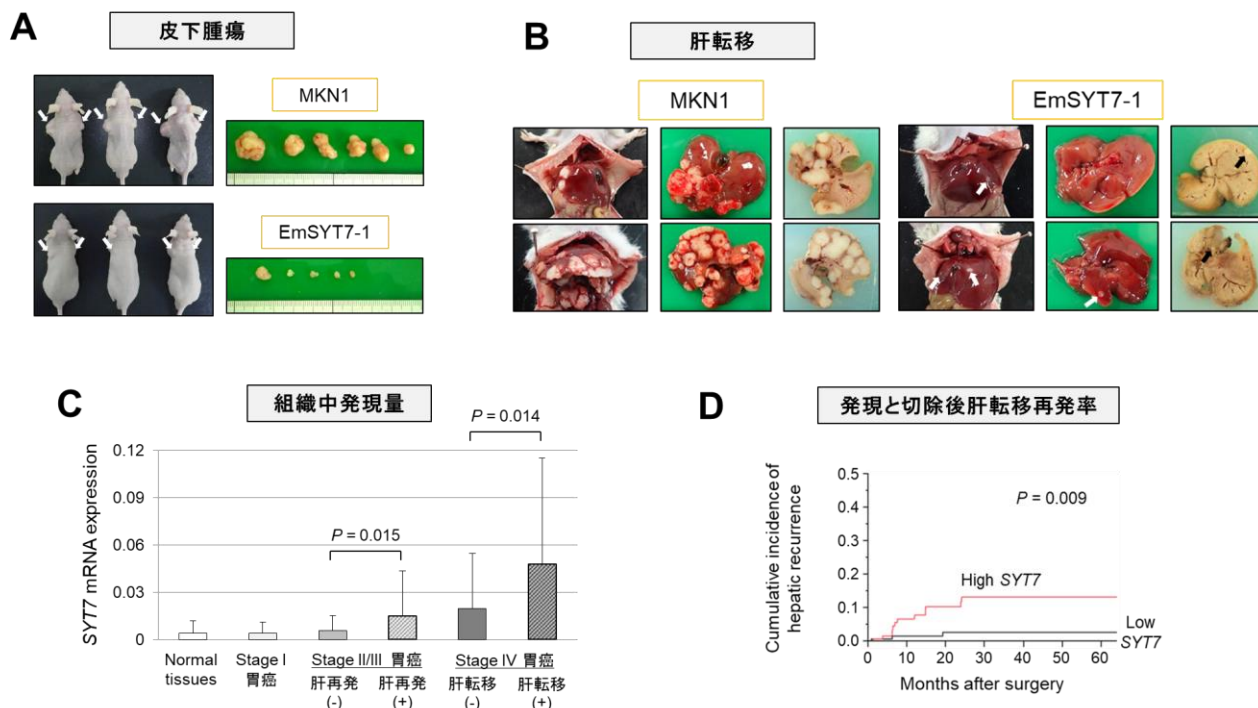


図 3：マウス皮下腫瘍モデル（A）、肝転移モデル（B）での synaptotagmin 7 ノックアウトの効果。MKN1; 未処理胃癌細胞, EmSYT7; synaptotagmin 7 ノックアウト胃癌細胞。組織中の synaptotagmin 7 発現量（C）と切除後肝転移再発発生率との関係（D）。

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。

3. 今後の展開

胃癌は非常に多様性の大きい癌として知られており、疾患自体を一括したアプローチからでは革新的な治療法開発は困難と考えました。このアイデアから発見した synaptotagmin 7 は、肝転移形成に大きな役割を有する標的分子となります。その発現が、現在および将来の肝転移発生にも関連しており、コンパニオン診断法として活用することで選別された対象に対して極めて効率的かつ有効な治療へとつながります。synaptotagmin 7 阻害薬は、作用メカニズムが既存の全ての分子標的治療薬と全く異なるため、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、synaptotagmin 7 を高発現するとされる乳癌、大腸癌、前立腺癌、卵巣癌、膵臓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。

この研究グループでは、一部の構造が類似し、同じ仲間に分類される分子である synaptotagmin 8 と synaptotagmin 13 が胃癌腹膜播種に関与することも明らかにしており、これらに対する効率的な阻害薬を創製することで、あらゆる転移形式の胃癌を制圧することを目標にしています。

4. 用語説明

※1 スプライシング産物

同じ遺伝子をもとにして作られる、複数の転写産物のことです。これにより、遺伝子に設計された情報よりも多くの mRNA、蛋白が作られていきます。

※2 血行性転移

癌の転移の最も大きな原因で、血管の中に癌細胞が入り込み、血液の流れに乗って全身の臓器に転移するものです。胃癌をはじめとする胃腸の癌は血行性転移先として肝臓が多いですが、肺、脳、骨にも転移することがあり、生命を脅かします。

※3 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。

※4 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。

※5 ゲノム編集

最新の遺伝子技術で、狙った場所の遺伝子を変化させることで、特定の遺伝子発現を増やしたり減らしたりできます。今回は、この技術を用いて、synaptotagmin 7 の発現を喪失させた細胞を人工的に作り出しました。

5. 発表雑誌

Kanda M, Tanaka H, Shimizu D, Miwa T, Umeda S, Tanaka C, Kobayashi D, Hattori N, Suenaga M, Hayashi M, Iwata N, Yamada S, Fujiwara M, Kodera Y. "SYT7 acts as a driver of hepatic metastasis formation of gastric cancer cells." *Oncogene* (2018年6月1日電子版)

DOI : 10.1038/s41388-018-0335-8

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Oncogene_20180604en.pdf