

プラチナの分布パターンより 卵巣癌治療のキーポイントであるプラチナ抵抗性を可視化することに成功 —卵巣癌新規治療戦略への布石—

名古屋大学大学院医学系研究科産婦人科学の宇野 枢（うの かなめ）大学院生（名古屋大学・ルンド大学国際連携総合医学専攻/ジョイントディグリープログラム）、芳川修久（よしかわ のぶひさ）助教、梶山広明（かじやま ひろあき）教授らの研究グループは、名古屋大学医学系研究科環境労働衛生学の加藤昌志（かとう まさし）教授、田崎 啓（たざき あきら）講師、大沼章子（おおぬま しょうこ）招聘教員らとの共同研究で、卵巣癌治療のキードラッグであるプラチナ製剤に対して、卵巣癌細胞が耐性を示すプラチナ抵抗性という概念を可視化できることを明らかにしました。

卵巣癌の多くは進行期で発見されることが多く、初回の手術で腫瘍の完全摘出が困難なため、進行期の約半数に術前抗がん剤治療が行われています。卵巣癌治療の抗癌剤においてキードラッグとなるのがプラチナ製剤^{*1}と呼ばれる抗癌剤です。プラチナ製剤は、初回治療では多くの卵巣癌に有効に作用しますが、薬剤が効かなくなる耐性化が治療上の最も大きな課題です。プラチナ製剤に耐性を示すことを「プラチナ抵抗性」^{*2}と表現しますが、これまでは再発するまではプラチナ抵抗性を診断することができず、プラチナ製剤の最終使用から6カ月以内に再発した症例に対して初めてプラチナ抵抗性と診断し、抗癌剤の変更を行う治療方針となっていました。

今研究では、LA-ICP-MS^{*3}という、組織における元素の分布を知ることができる装置を応用し、プラチナ製剤に含まれる重金属元素であるプラチナを卵巣組織内で可視化できることを示しました。その上で、腫瘍組織内でのプラチナ分布パターンに異なる2種類のパターンが存在することを示しました。この分布の違いは、再発までの期間や予後と有意に相関関係があることを示し、プラチナ製剤に抵抗性の腫瘍と感受性の腫瘍を、再発する前に判別することが可能であることを示唆しました。この方法を用いることで、プラチナ抵抗性を早期に診断し、患者に適した術後抗癌剤治療の選択が可能となる可能性および、新しい卵巣癌治療戦略を提案しました。

この研究成果は2022年3月16日付けの「Scientific Reports」のオンライン版で掲載されました。

ポイント

- 卵巣癌治療における重要なキーポイントである「プラチナ抵抗性」という耐性の概念は、これまでは、再発するまで診断できませんでした。
- 今研究では、腫瘍組織でのプラチナ分布を確認することにより、プラチナ抵抗性を可視化することに成功し、プラチナ抵抗性を早期に視覚的に確認することができると示しました。
- プラチナ抵抗性の腫瘍では、プラチナは腫瘍内に入ることができず、腫瘍の辺縁に排出される特徴的なプラチナ分布を示しました。
- このような分布を示した場合、再発までの期間や予後が有意に悪化していました。
- 腫瘍組織内でのプラチナの分布を確認することにより、患者さんにより適した抗癌剤を選択できる可能性を示唆しました。

1. 背景

卵巣癌は卵巣から発生する悪性腫瘍です。患者数は増加傾向であること、また、他の婦人科悪性腫瘍である子宮頸癌や子宮体癌と異なり、検診での発見は非常に困難です。そのため、卵巣癌の70%程度は、診断時には卵巣以外の部位に腫瘍の播種（転移）が存在する進行期として発見されます。卵巣癌の治療は手術と抗癌剤治療を組み合わせた治療を行いますが、再発率が非常に高く、5年生存率は3割程度しかありません。また、多くの新規治療が試されていますが、ここ20年ほどは大きな生存率の改善が達成されていません。

卵巣癌は初期には抗癌剤治療が有効に効くことが分かっているため、初回に手術で病変を完全に摘出することが困難な場合には、手術の前に抗癌剤治療を行う、術前化学療法（NAC）が広く行われています。この抗癌剤において中心的な役割を果たすキードラッグとなるのが、プラチナ製剤と呼ばれる抗癌剤です。プラチナ製剤は重金属であるプラチナが、増殖が活発な悪性腫瘍のDNAと結合し、分裂を阻害することで細胞死を誘導する薬剤であり、多くの癌で使用されている薬剤です。非常に効果的な薬剤である一方、遅かれ早かれ、卵巣癌細胞は高率にこの薬剤に対して耐性を獲得します。この耐性を「プラチナ抵抗性」と呼び、卵巣癌における抗癌剤治療の大きなターニングポイントです。しかし、このプラチナ抵抗性は非常に重要な概念であるにも関わらず、これまでは診断できる方法が確立していませんでした。現在は経験的に、最終のプラチナ製剤使用時から再発までの期間が6ヵ月以内である場合をプラチナ抵抗性再発と呼び、抗癌剤の変更を行う治療方針がガイドラインに記載されています。つまり再発するまではプラチナ抵抗性と診断することはできず、プラチナ製剤を使用し続ける治療が行われておりました。このプラチナ抵抗性をより早期に、そして明確に診断することが可能であれば、卵巣癌の治療戦略を考える大きな基準となり、患者さんにより適切な抗癌剤治療を提供でき、予後改善が期待できるようになると考え、プラチナ抵抗性を可視化することを目標に、本研究を開始しました。

2. 研究成果

今研究の解析では、重金属元素を測定する機械であるICP-MSに、レーザーシステムを併用したLA-ICP-MSという機器を使用しました（図1）。このLA-ICP-MSは米粒や毛髪の中のカドミウムやヒ素などの重金属元素の分布を見ることなどに広く使われている比較的新しい機器で、環境労働衛生学が日本の医学部では唯一導入した機器です。この機器を用いて、卵巣癌組織に含まれる重金属元素であるプラチナの測定を行うことで、卵巣癌組織に含まれるプラチナを同定可能か検討しました。

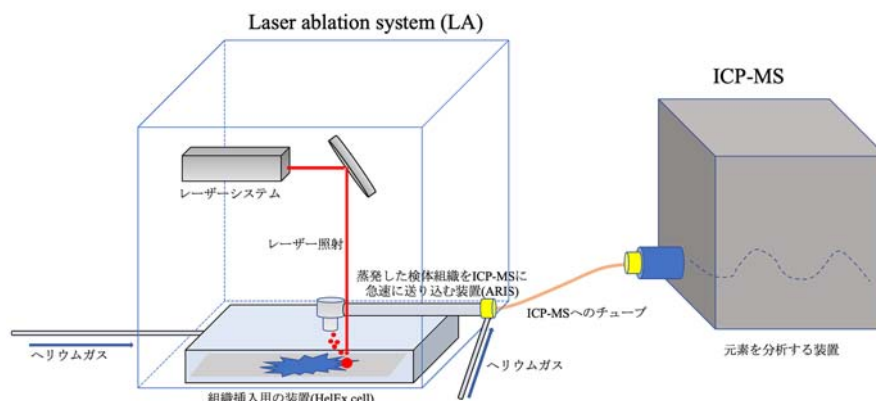


図1. LA-ICP-MSの簡易的な模式図。レーザーシステム内に挿入した組織は、非常に小さな領域ごとにレーザー照射を受けて組織が蒸発する。それを回収して急速に元素の分析を行う装置であるICP-MSに送り込むARISという部分を通して、ICP-MSに輸送される。ICP-MSで元素の分析を行い、同組織に含まれている元素を分析し、画像化することができる。

まず、再発卵巣癌組織において、プラチナ抵抗性と臨床的に診断され、手術にて摘出された検体を用いて解析を行いました。その結果、抗癌剤として使用したプラチナは、癌組織中に検出することが可能でした。また、プラチナ製剤は抗癌剤として効果を発揮するためには、細胞内の DNA に結合する必要がありますと考えられますが、この再発卵巣癌の組織では、活発に増殖する卵巣癌組織の中に、プラチナは含まれておらず、腫瘍と隣接する正常組織に蓄積している像が確認できました（図 2）。そのためプラチナ抵抗性とこれまで呼ばれてきた概念は、このようにプラチナ製剤が腫瘍細胞内には入れず、腫瘍の辺縁にはじき出されている所見が本当の病態なのではないかと考え、次の解析に移りました。

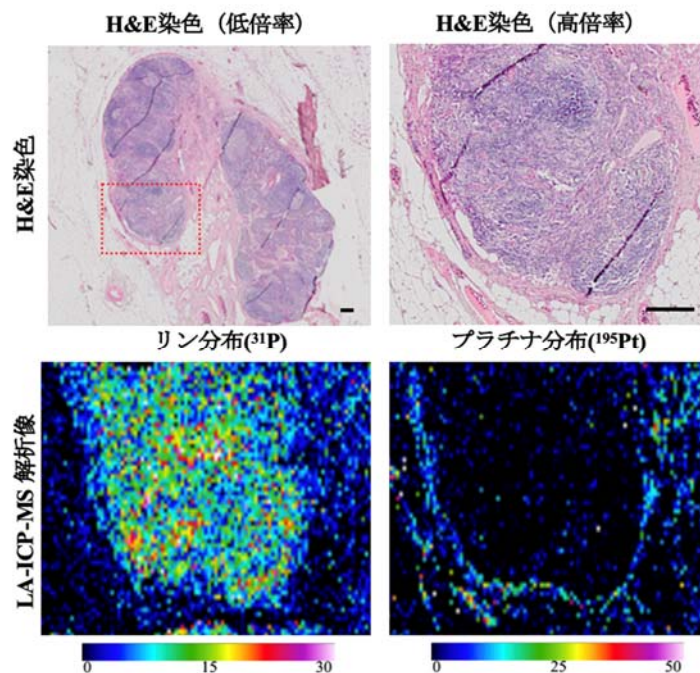


図 2. 臨床的にプラチナ製剤に耐性を認めた再発卵巣癌でのプラチナの組織内での分布。プラチナは腫瘍組織内には入ることができず、周囲の間質にはじき出された特徴的な画像所見を示した。

続いて、手術前にプラチナ製剤による抗癌剤治療を受けた 27 例の患者さんからの検体を LA-ICP-MS にて解析し、腫瘍組織におけるプラチナの分布について確認しました。その結果、腫瘍組織でのプラチナ分布には特徴的な 2 つのパターンが有ることがわかりました。Type A と名付けたタイプでは、先程の図 2 と同様に、プラチナは腫瘍内に入ることができず、腫瘍の辺縁や周囲の正常組織へはじき出されていました（図 3A）。一方、Type B と名付けたパターンは、腫瘍内にも周囲の正常組織とほぼ同等のプラチナが存在していました（図 3B）。解析した組織をそれぞれ Type A または B に分類し、その後の再発までの期間や死亡までの期間の解析を行いました。その結果、Type A では B と比較して、再発までの期間が短く、死亡までの期間が有意に短いことがわかりました（図 3C）。また、特に Type A と判定された患者のうち、術後にそのままプラチナ製剤を使用していた患者群で有意に予後が悪いことを示しました（図 3D）。Type A の多くが、最終治療から 6 カ月以内に再発し、いわゆるプラチナ抵抗性と判断されていました。そのため、この Type A のパターンである、プラチナが腫瘍内には入れず、腫瘍の辺縁の正常組織へはじき出されているプラチナの分布のパターンはプラチナ抵抗性という今までの概念を可視化したものであるという結果を得ました。このことにより、これまでよりも早期に、そして明確にプラチナ抵抗性という診断を得ることが可能になり、より適切な抗癌剤の選択につながるという新しい治療戦略を取ることができる可能性が示されました。

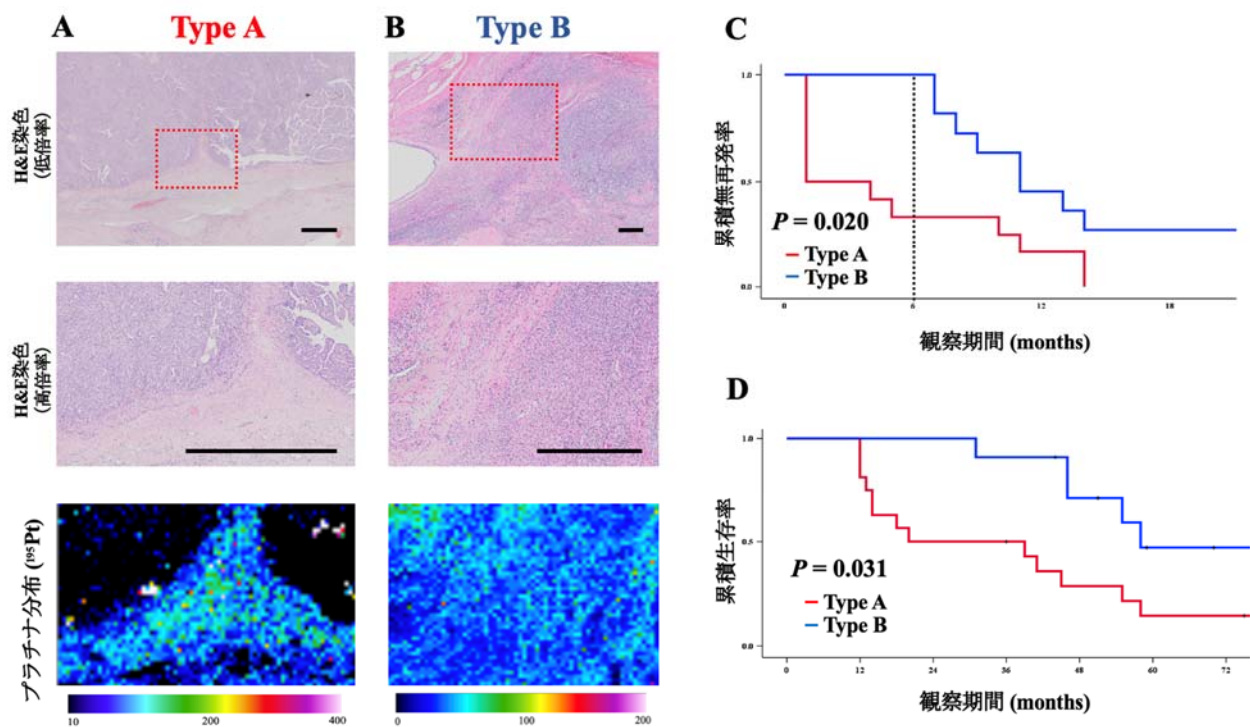
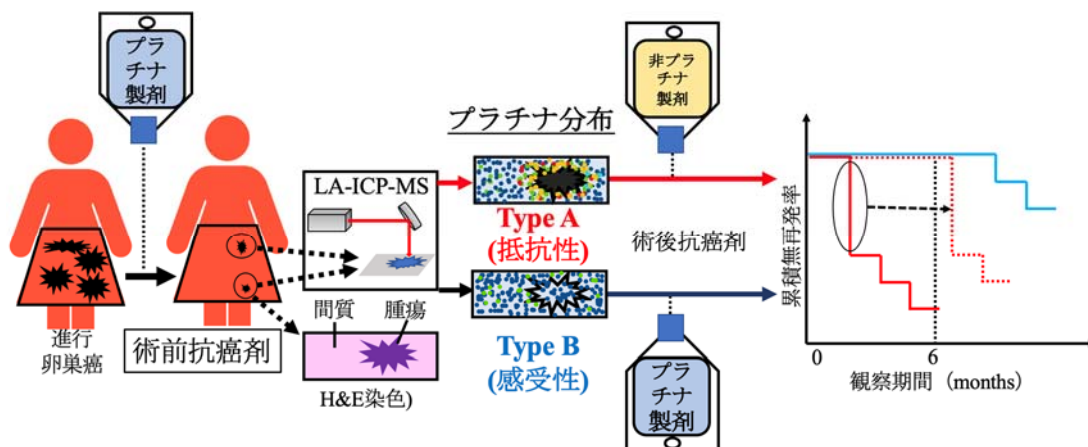


図 3. 術前にプラチナ製剤を使用した検体の解析を行うと、特徴的な2つのプラチナ分布があることが分かった。Aで示す Type Aは、プラチナが腫瘍内に入ることができず、周囲の正常組織へはじき出されている像が確認できた。一方 Type Bは、腫瘍にも間質にもほぼ同様にプラチナが分布していた (B)。このプラチナ分布のパターンで2群に分けると、Type Aでは再発までの期間が有意に短く、予後も有意に悪いことを示した (C、D)。

3. 今後の展開

今研究は、プラチナ分布のパターンが、予後に相関することを示した最初の論文です。卵巢癌治療戦略において、大きなターニングポイントとなるプラチナ抵抗性を LA-ICP-MS を用いて、可視化することで、これまでは再発するまで使用を継続していたプラチナ製剤の耐性を早期に同定でき、より適切な抗癌剤への変更を行うことにより、卵巢癌患者の予後改善や副作用軽減に貢献していくことが期待されます。この新規治療戦略が患者の予後改善に寄与できるかを検討することが今後の大きな目標です。

また、どのようにしてプラチナの排出が行われているかという部分に注目し、プラチナ抵抗性を解除できる方法の探索や、他の元素との組み合わせによって、プラチナ製剤を使用する前からプラチナ製剤の感受性を予測できることを中心に研究を継続していく予定です。



4. 用語説明

*1: プラチナ製剤: 重金属元素であるプラチナを骨格の中心に持つ抗癌剤の総称で、シスプラチンやカルボプラチンなどの薬剤が含まれています。細胞内にこの薬剤が入ると、プラチナの部分が活性化し、細胞のDNAと結合することで、DNAの構造に変化を起し、細胞分裂が難しくなります。特に活発に増殖している癌細胞では、その効果が高く、正常に分裂を起せなくなった細胞は、細胞死を起すため、活発に増殖する癌細胞に対して高い増殖抑制効果をもっています。多くの癌腫で使われていますが、卵巣癌治療においては最も中心的な役割を果たす抗癌剤です。

*2: プラチナ抵抗性: 卵巣癌治療において使われている用語で、これまでは腫瘍の増殖抑制に効果的であったプラチナ製剤に対して、癌細胞が耐性を獲得したと考えられる時に使用されます。現在のガイドラインでの定義では、最終のプラチナ製剤使用から6ヵ月以内に、再発が認められた時に使用される概念です。

*3: LA-ICP-MS (Laser Ablation Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry) : 重金属元素の測定はこれまでは、組織を濃硝酸に溶かし、その溶液中の元素の濃度を確認する方法しかありませんでした。この新しい機器は、組織にレーザーを照射し、組織を蒸発させ、その中に含まれる元素を分析することで、組織を溶解させることなく重金属元素の組織での分布を測定できるようになった機器です。

5. 発表雑誌

掲雑誌名: Scientific Reports

論文タイトル: Significance of platinum distribution to predict platinum resistance in ovarian cancer after platinum treatment in neoadjuvant chemotherapy

著者: Kaname Uno^{1,2}, Nobuhisa Yoshikawa¹, Akira Tazaki³, Shoko Ohnuma³, Kazuhisa Kitami¹, Shohei Iyoshi^{1,4}, Kazumasa Mogi¹, Masato Yoshihara¹, Yoshihiro Koya⁵, Mai Sugiyama⁵, Satoshi Tamauchi¹, Yoshiki Ikeda¹, Akira Yokoi¹, Fumitaka Kikkawa¹, Masashi Kato³, Hiroaki Kajiyama¹

所属:

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan

2. Division of Clinical Genetics, Department of Laboratory Medicine, Graduate School of Medicine, Lund University, Lund, Sweden

3. Department of Occupational and Environmental Health, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan

4. Spemann Graduate School of Biology and Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany

5. Bell Research Center, Department of Obstetrics and Gynecology Collaborative Research, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan

DOI: 10.1038/s41598-022-08503-7

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Sci_220325en.pdf