

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：ゲノミクス・バイオインフォマティクスを活用した難治性卵巣癌細胞システムの理解と治療候補薬の探索
2. 研究開発代表者： 稲澤謙治（東京医科歯科大学難治疾患研究所・教授）
3. 相手国研究代表者：オリ・カリオニーミ（ヘルシンキ大学 分子医学研究所：フィンランド共和国）
4. 研究開発の成果

卵巣癌は確立された検診手法が存在せず早期発見が困難で、症状が現れた時点ではすでに進行している場合が多いことから予後不良で、女性性器悪性腫瘍の中で最も死亡率が高い疾患である。1997年以降にタキサン系抗癌剤が導入されて治療効果は改善したものの、長期予後は改善が認められず、5年生存率も40%台にとどまっている。フィンランドは世界的に見ても卵巣癌罹患率が高率である一方、日本をはじめとした東アジアでは白金製剤を主体とする現在の標準的化学療法に抵抗を示す明細胞腺癌が高頻度に発生することから、難治性卵巣癌治療標的シーズの創出が求められている。しかしながら卵巣癌に対する新規薬剤の開発は世界的にも他のがん種と比較して少なく、がんの分子機序に基づいた個別化治療の確立が急務の課題である。

本研究開発では、オミクス情報を生物計算科学的に解明して癌細胞システムを読み解くことにより、標的分子の探索および既存の化合物を含めた画期的な卵巣癌治療法の確立を目的とした。

平成27年度は3年計画の2年目であり、平成28年度の研究成果は下記とおりである。

- ① 婦人科がんバイオバンク事業の国際連携
相手国のフィンランドはバイオバンキングの法制化がされており、住民登録制度のもとで医療データとバイオバンクが国家プロジェクトとしてリンクされている。平成27年度はフィンランドの Auria biobank（トゥルク市）および Helsinki Biobank（ヘルシンキ市）を訪問して国際共同研究の打ち合わせを行った。
- ② バイオインフォマティクスを活用した難治性卵巣癌細胞システムの理解と治療候補薬の探索
卵巣癌特異的な代謝産物やゲノムプロファイルを統合的に解釈し、パスウェイ解析データベースを用いて標的候補として選出された分子に対して臨床薬理学的な評価やドラッグ・リポジショニング(DR)の可能性を探った。また卵巣がん細胞株パネルを用いた既承認代謝拮抗薬の感受性試験や各種アミノ酸の増殖依存性試験から、卵巣癌の悪性化とともに細胞内で起こる本質的な分子変化の理解を行った。
- ③ 卵巣癌ゲノム解析
東京医科歯科大学疾患バイオリソースセンターや Keio Women's Health Biobank (KWB) に保管してある卵巣癌の凍結検体由来ゲノム DNA および同一例の白血球由来ゲノム DNA のペアサンプルを対象に、ゲノムプロファイルを検出した。
- ④ 婦人科癌初代培養と薬剤感受性試験
卵巣癌腫瘍組織や腹水中の癌細胞より primary culture を行い、*ex vivo* アプローチにて薬剤感受性試験および卵巣癌ゲノミクス解析を行った
- ⑤ オートファジーを中心とした卵巣癌機能解析
オートファジー基質であり発癌シグナルのハブとしても注目されているアダプター分子 p62 に注目した卵巣癌細胞の機能解析を行った。
- ⑥ 卵巣癌メタボローム解析
抗癌剤感受性・再発等の臨床病理学因子を指標に卵巣癌組織をターゲットにした網羅的代謝物解析（メタボローム解析）を行うための情報共有を、研究者間で行った。
- ⑦ 国際シンポジウムの開催
日本において両国メンバーによる会議を開催すると共に、第34回札幌国際がんシンポジウムにてフィンランド側代表者のオリ・カリオニーミがフィンランドにおけるがん個別化医療について講演を行った（2015年6月25-27日）。

研究開発分担者

- 青木大輔（慶應義塾大学医学部産婦人科・教授）
 角田達彦（独立行政法人理化学研究所 統合生命医科学研究センター 医科学数理研究グループ・チームリーダー）
 田中敏博（東京医科歯科大学 疾患バイオリソースセンター・教授）
 津田 均（防衛医科大学校病態病理学・教授）
 石川俊平（東京医科歯科大学 難治疾患研究所 ゲノム病理学・教授）
 吉田 優（神戸大学大学院医学研究科内科系講座病因病態解析学分野・准教授）