

卵巣がんの治療を困難にする腹膜播種性転移のメカニズムを世界に先駆け解明  
新たな治療標的かつバイオマーカーとなりうるエクソソームを同定

国立研究開発法人

国立大学法人

国立研究開発法人

国立がん研究センター

名古屋大学

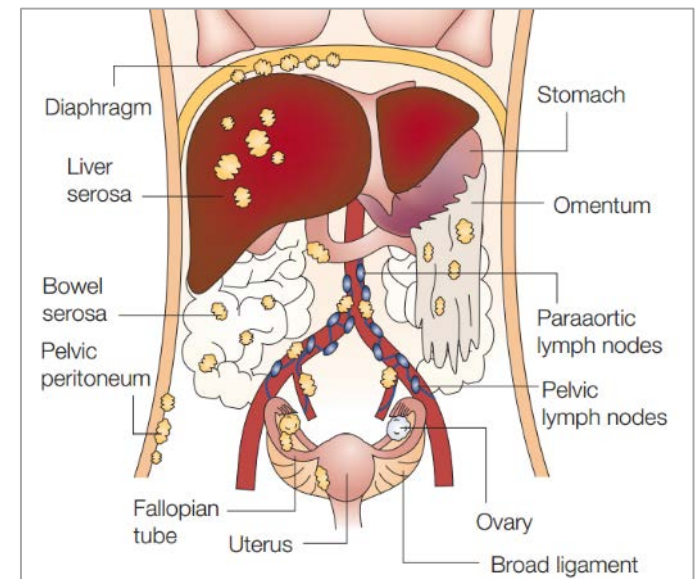
日本医療研究開発機構

## 卵巣がん患者の多くは腹膜播種性転移を伴う

- 卵巣がんは罹患数死亡数共に上昇し続けており、国内では年間約10,000人弱、世界では約240,000人の女性が卵巣がん罹患しており、国内ではその約半数、5,000人が毎年卵巣がんによって命を落としている。

*Jpn J Clin Oncol.2015;45(9):884-91. & Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2016 Oct 3*

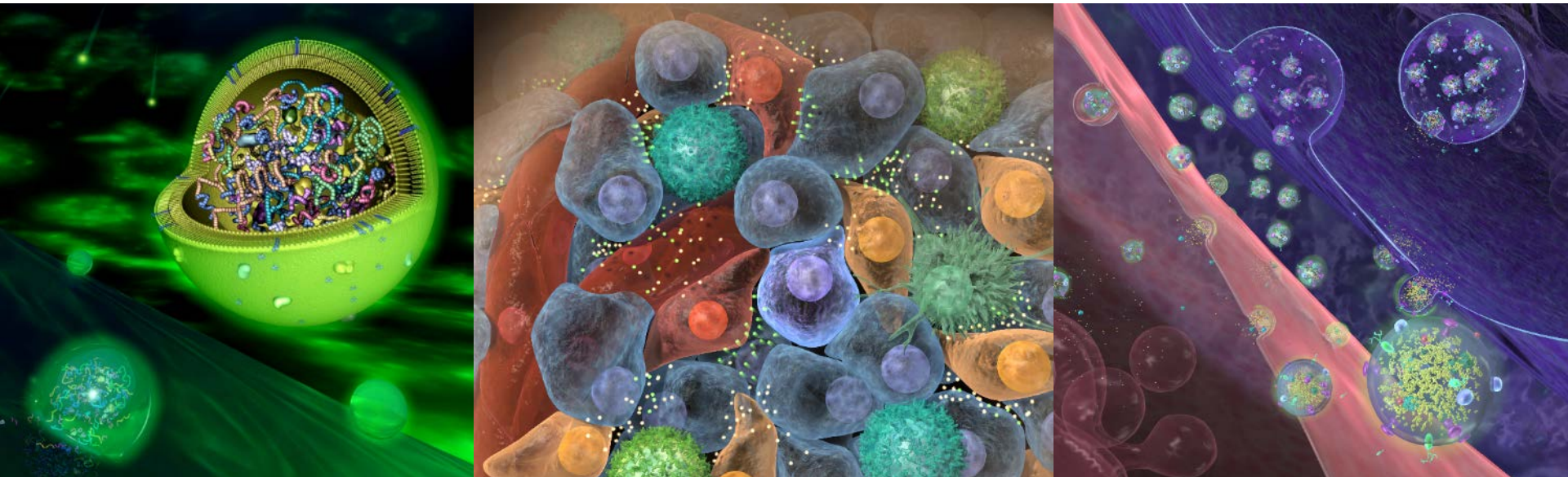
- 卵巣がんは初期症状に乏しく、診断時すでに、卵巣からがん細胞が、お腹の中を覆う腹膜に、ばらまかれたように広がる腹膜播種性転移を起こしているような、進行した状態で発見されるケースが約7割を占める。
- 卵巣がんが進行する分子メカニズムなどは不明な点が多く残されており、有効な早期発見方法や治療法の確立に至ってはいないのが現状である。



*Naora et al., Nat. Rev. Cancer., 2005*

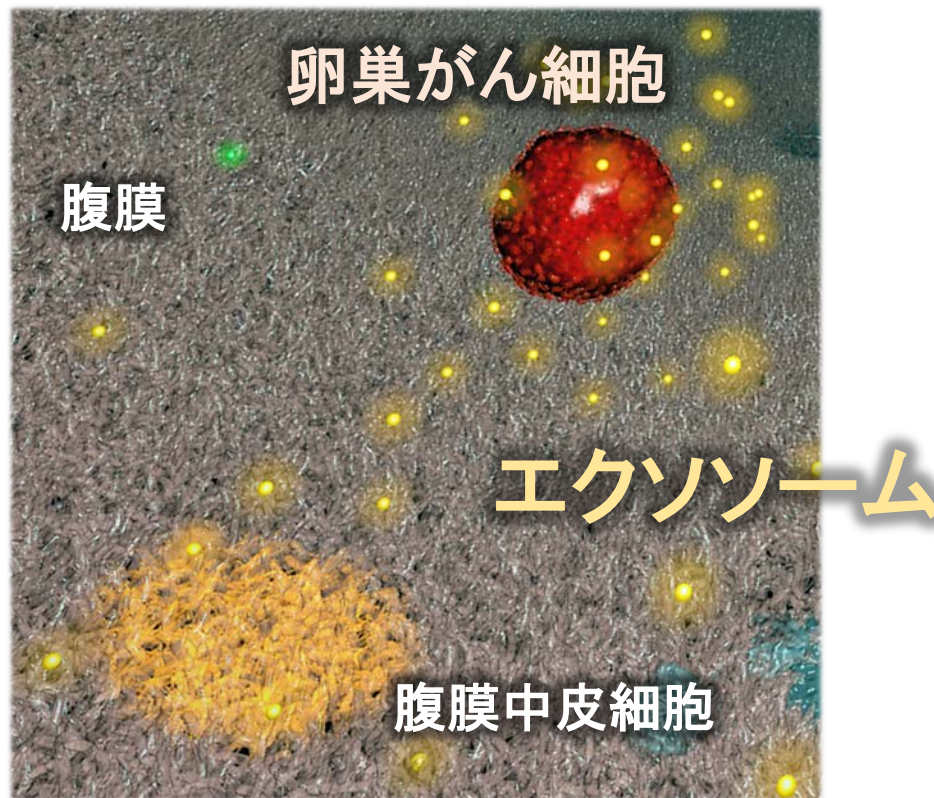
## がん悪性化に関わるエクソソーム

- 細胞外膜小胞の一つであるエクソソームは、直径100 nm前後の微細な小胞で、がん細胞のみならず、あらゆる細胞から分泌されている。
- エクソソームに内包される核酸やタンパク質といった小分子が、受け手となる細胞で機能することで、細胞間相互作用に関与することが報告されており、近年多くの研究分野で注目を集めている。



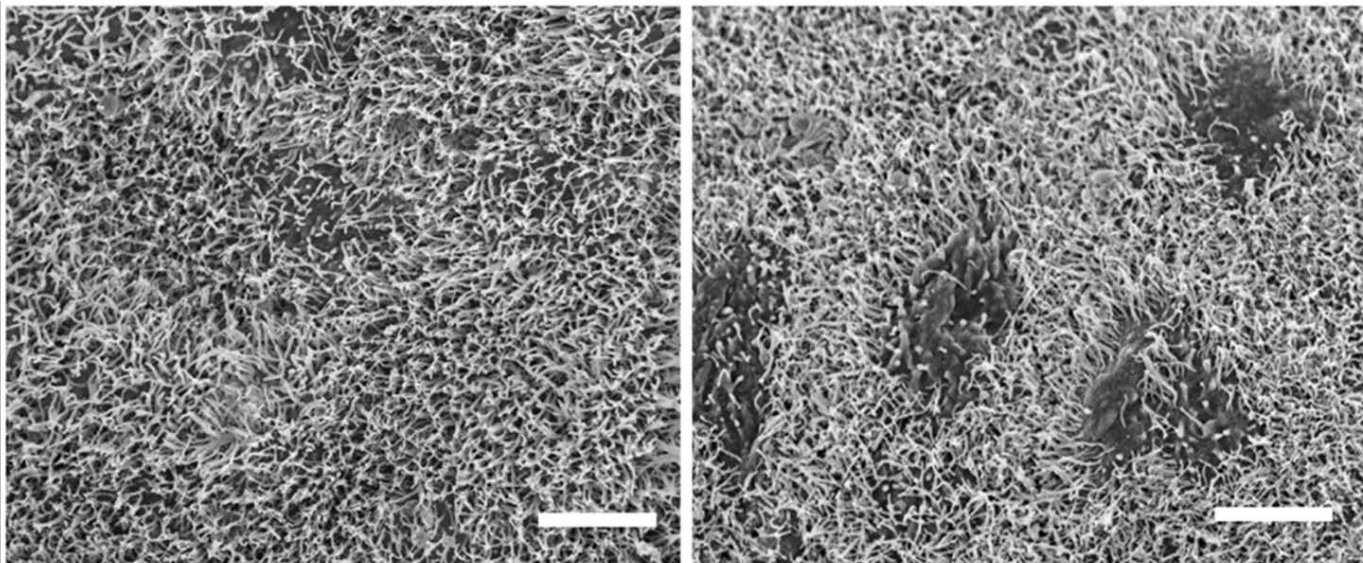
## 卵巣がん細胞由来エクソソームの解析

- 卵巣がん診療における大きな問題である、腹膜播種性転移のメカニズム解明を目指し、卵巣がん細胞が分泌するエクソソームに着目した。



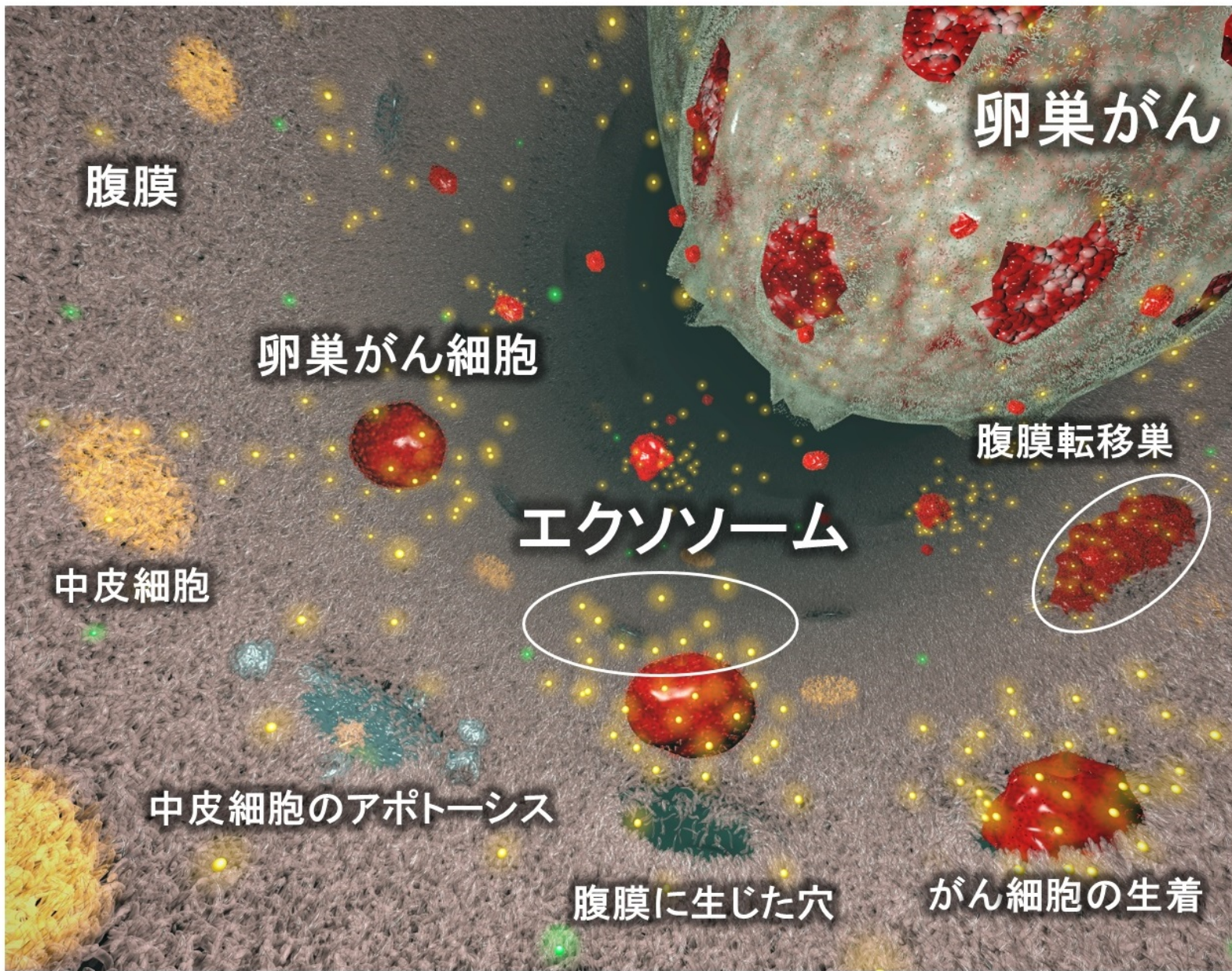
## エクソソームによる腹膜播種性転移の促進

- 卵巣がんの腹膜播種性転移の成立の過程で、エクソソームは腹膜中皮細胞をアポトーシスと呼ばれる細胞死へ誘導し、腹膜による障壁を破壊することにより、腹膜播種性転移を促進していた。
- これらの現象に重要な役割を持つ、エクソソーム中の分子としてMMP1遺伝子を同定した。



エクソソームによって破壊されたマウスの腹膜 電子顕微鏡像(3000倍)

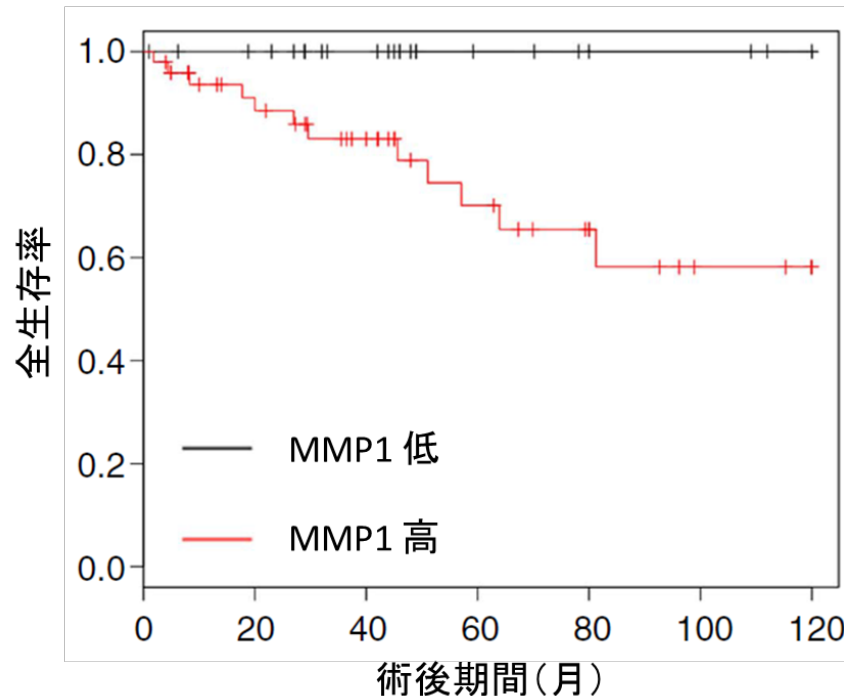
左:正常腹膜 右:卵巣がんエクソソームが作用した腹膜



## 卵巣がんにおけるMMP1遺伝子

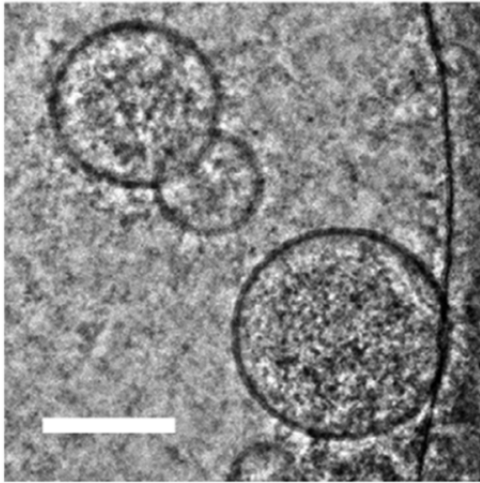
- MMP1遺伝子は、卵巣がん患者の予後に関わる重要な遺伝子であることが大規模データベースの解析により明らかになり、特に、ステージが早期の患者においては、同遺伝子の高低が極めて精度高く、その後の生存を予測しうることが示唆された。

早期卵巣がん患者 74名

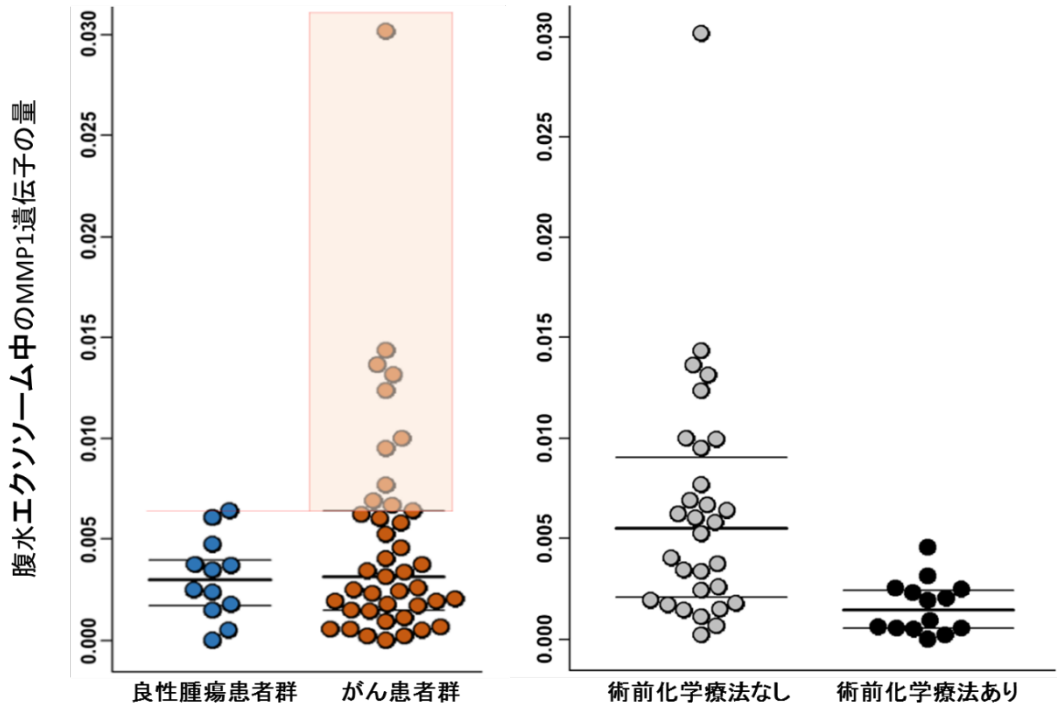


# 患者腹水中エクソソーム内のMMP1遺伝子の解析

- MMP1遺伝子を多く含むエクソソームは患者腹水中に実際に存在し、患者背景を反映していると考えられる。



卵巣がん患者腹水中のエクソソーム



腹水中のエクソソームに含まれるMMP1遺伝子量



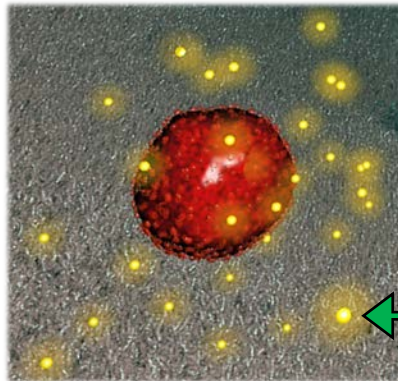
## 今後の展望

### • 新たなバイオマーカーとしての期待

早期卵巣がん患者において、同エクソソームが同定されれば、予後が不良であることが示唆された。卵巣がん診療において腹水採取は、卵巣がん細胞の有無を検討するために必ず検査される事項であり、同エクソソームの解析が加われば、早期卵巣がん患者の予後を予測でき、その後の経過観察における重要な情報となり得ると考えられる。

### • 新たな治療標的としての期待

近年、エクソソームを標的とした治療の研究が進められ、特定のエクソソームの除去を行うことが将来的に可能となることが期待される。当研究分野では、特定のエクソソームを標的とし、取り除くことによる治療効果を検討する研究も進めており、今後、本研究で同定したMMP1遺伝子を含んだエクソソームを阻害することにより、卵巣がんの転移を予防するような新規治療開発を目指している。



← 標的