

卵巣明細胞腺がんの予後を予測するバイオマーカー

Biomarkers associated with prognosis of ovarian clear cell carcinoma

上原 ゆり子^{1,2} / 織田 克利³

Yuriko Uehara

Katsutoshi Oda

東京大学産婦人科学教室¹

河北総合病院産婦人科²

東京大学大学院医学系研究科産婦人科学講座生殖腫瘍学分野准教授³

KEY WORDS

◆卵巣明細胞腺がん

ovarian clear cell carcinoma

◆ARID1A

ARID1A

◆網羅的遺伝子解析

integrated genomic analysis

◆血管新生経路

angiogenic pathway

◆PI3K/AKT/mTOR 経路

PI3K/AKT/mTOR signal pathway

SUMMARY

卵巣明細胞腺がん(CCC)は初期であっても化学療法に感受性が低く、ほかの組織型と比較して予後不良である。そのため、CCCに絞った予後を予測するバイオマーカーの解明とそれに基づいた分子標的薬の開発、臨床応用が求められている。CCCに特徴的な分子生物学的異常としてPIK3CAの活性化変異やZNF217を含む領域(20q13.2)の増幅、ARID1Aの機能喪失が知られているが、これらの異常はしばしば共存してお

り、各々の遺伝子のみで予後を予測するのは難しい。そのため、網羅的なゲノム解析をもとにした亜分類から予後と関わる遺伝子群やシグナル伝達経路を抽出することで、より有用なバイオマーカーを同定できる可能性がある。本稿では、染色体コピー数解析と遺伝子発現解析を統合した網羅的なゲノム解析から明らかになってきた卵巣CCCの予後に関するシグナル伝達経路とそれに対する分子標的治療への応用について概説する。

Among various histological subtypes of epithelial ovarian cancer, ovarian clear cell carcinoma (CCC) is generally chemoresistant and associated with poor clinical outcome even at an early stage. Therefore, biomarkers to predict the prognosis of CCC and the development of novel molecular targeted therapies, on the basis of these biomarkers, are warranted. To date, *PIK3CA* mutations, amplification of *ZNF217* locus (20q13.2) and loss of *ARID1A* expression have been identified as frequent molecular alterations in CCC. All of these alterations often coexist and these alterations themselves are not associated with the prognosis of CCC. Thus, an integrated genomic analysis is required to identify key signaling pathways and more useful biomarkers associated with prognosis. Here, the focus is on expression profiles and genome-wide chromosomal copy number alterations and correlations with prognosis. Candidate signaling pathways involved in the prognosis of CCC were also reviewed and promising molecular targeted therapies in CCC are presented.

はじめに

卵巣がんは発症率に比して致死率が高く、婦人科がんにおいて最も死亡率の高い悪性腫瘍である。同じ卵巣上皮由来でありながら多数の組織型が存在し、分子生物学的にも多様であるため、その発がん過程の相違には未知の部分も多い。また、従来報告されている卵巣がんの解析の多くは、がんゲノムアトラス(TCGA)project¹⁾をはじめ、最も高頻度である漿液性腺がん(serous adenocarcinoma; SAC)が中心であり、欧米では症例の少ない明細胞腺がん(clear cell carcinoma; CCC)についての網羅的な解析は少ない。CCCはアジア系のなかでも特に日本人に多く、欧米では卵巣がん全体の約10%であるのに対し、日本では約25%を占め、年々増加傾向である。CCCは卵巣がん標準治療であるプラチナ-タキサン系製剤の化学療法に感受性が低く、初期であっても再発率が高いため、ほかの組織型と比較して予後不良である²⁾³⁾。そのため、CCCに絞った網羅的なゲノム解析によるゲノムバイオマーカーの解明、それ

に基づいた分子標的薬の開発、臨床応用が求められている。

本稿では、網羅的なゲノム解析から抽出されてきた予後に関係する亜分類をもとに、卵巣CCCに特徴的な予後を予測しうるバイオマーカーについて述べる。

網羅的遺伝子解析による卵巣CCCにおける亜分類

近年、マイクロアレイ技術の発達に伴い、卵巣がんを含むさまざまながん腫においてその予後を予測するバイオマーカーを抽出するため、遺伝子発現解析や染色体コピー数解析が行われている。われわれは卵巣CCC 25例の臨床検体を用いて、一塩基多型(single nucleotide polymorphism; SNP)アレイを用いた染色体コピー数解析と発現マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析を行い、それらを統合してCCCにおける亜分類と予後との相関を解析した⁴⁾(Gene expression data: 米国国立生物工学情報センター(NCBI) Gene Expression Omnibus(GEO), Accession No: GSE65986)。CCC臨床検体の遺伝子発現データをもとにし