

シンポジウム3 卵巣がんの新たな戦略—基礎から、そして臨床から—

(3) 難治性卵巣がんに対する治療戦略の確立を志向した基礎的研究

—基礎から臨床へ

聖マリアンナ医科大学 鈴木 直

【目的】

卵巣がんの予後は、進行期を決定し可能な限り腫瘍を摘出する手術療法と、タキサン系薬剤と白金製剤を併用した化学療法を併せた集学的治療によって以前より明らかに改善している。しかし、表層上皮性卵巣癌の組織型のひとつである明細胞腺癌は、既存の抗がん剤に抵抗性を示す難治性の卵巣がんのひとつであると考えられている。すなわち、従来の白金製剤を中心とした化学療法では漿液性腺癌と比べてその生存率は明らかに低く、さらにタキサン系薬剤と白金製剤を併用した化学療法でも漿液性腺癌と比べて奏効率は有意に低く、生存期間が不良であると報告されている。特に、本邦での中央病理判定における後方視的検討の結果、明細胞腺癌はIc期、III期ともに予後不良で、その理由が化学療法に対する感受性の低さにあると考えられている。一方、塩酸イリノテカンと白金製剤による化学療法では、タキサン系薬剤+白金製剤と比べて無増悪生存期間(PFS)の改善が得られたとする報告があり、現在タキサン系薬剤+白金製剤群を対照アームとして塩酸イリノテカン+白金製剤群との国際ランダム化比較試験が進行中であり、その結果に注目が集まっている。しかし、多変量解析の結果pT1症例ではstaging laparotomyのみが独立したPFS改善因子となり、化学療法レジメがPFS改善因子として抽出されなかったという報告もあることから、明細胞腺癌に対する治療戦略のひとつとして、分子標的治療の開発を志向した基礎的研究の確立が急務である。そこで我々は、難治性卵巣がんである卵巣明細胞腺癌に対する新たな分子標的治療法の開発を目的とした基礎的研究を行った。

【方法】

(1) 明細胞腺癌の増殖能抑制を志向した治療戦略

①明細胞腺癌の増殖阻害作用を有しCA125関連分子を認識する完全ヒトモノクローナル抗体(hMab)の作製：癌化に伴って細胞に新たに発現してくる分子に高い特異性を有するモノクローナル抗体を治療に用いた抗体医療は、癌治療の新たな手法として近年注目されている。マウス/ヒトキメラ抗体やヒト化抗体ではヒトに対する抗原性が少なからず存在する一方で、hMabはヒトに対して異種蛋白質とはならないので繰り返し投与が可能となる。そこで、本研究ではヒト抗体遺伝子全長をマウスへ導入して開発されたKMマウスを用いて明細胞腺癌細胞と反応性を示すhMabを作製した。ヒト卵巣明細胞腺癌由来培養細胞株RMG-IをKMマウスの腹腔内に免疫し、卵巣がん組織と高頻度に反応し、さらにCA125関連腫瘍マーカーであるCA602を認識する抗体で、ELISA assayを組めるhMab・HMOCC-2を作製した。卵巣がんとの免疫組織化学的反応性を検討し、HMOCC-2抗原構造解析をwestern blot法にて検討した。一方、OC125, M11, MA602-1, MA602-6などのCA125分子を認識する各種抗体を用いて、ELISAならびにBiacoreにてHMOCC-2の認識抗原を解析した。さらに、RMG-I異種移植腫瘍に対するHMOCC-2の増殖作用阻害作用の有無を検討した。

②TAC-101を用いた明細胞腺癌に対する増殖抑制-アポトーシスの誘導：新規合成レチノイドであるTAC-101は経口投与が可能で血中における安定性が高く、薬理作用が長期間持続するなどの特徴を有する新規化合物として注目されている。我々はTAC-101が、卵巣がん由来培養細胞の中でも特に卵巣明細胞腺癌由来培養細胞株RMG-IとRMG-IIでアポトーシスが顕著に認められた

事実を明らかにしてきた。そこで、c-DNA マイクロアレイ法を用いて、TAC-101 のアポトーシス誘導の分子機構を解析し、さらにRMG-IとRMG-IIそれぞれの異種移植腫瘍に対するTAC-101による抗腫瘍効果を検討した。その際、CDDPとPTX単剤投与群とCDDPとの併用投与群と抗腫瘍効果を比較検討した。一方、我々はこれまでに薬剤感受性試験HDRA法により卵巣がんに対するCDDPの臨床効果を十分に予測できる事実を明らかにしている。HDRA法を用いてTAC101のIC50値をCDDPのそれと比較検討することでTAC-101のヒト卵巣がん組織に対する抗腫瘍効果を検討した。

(2) 明細胞腺癌の浸潤能抑制を志向した治療戦略
明細胞腺癌の腹膜中皮細胞への接着阻害作用を有するhMab:RMG-IをKMマウスの腹腔内に免疫し、卵巣がん組織と高頻度に反応するhMab・HMOCC-1を作製した。卵巣がんとの免疫組織化学的反応性を検討し、HMOCC-1抗原構造解析をwestern blot法と、糖転移酵素や硫酸転移酵素を用いたexpression cloning法にて行った。さらにRMG-Iに対する増殖阻害作用の検索ならびに、RMG-Iとヒト腹膜中皮細胞の接着阻害実験を施行した。なお、ヒト組織検体を用いた研究は、IRBの承認と患者の同意を得ている。

【成績・結果】

(1) 明細胞腺癌の増殖能抑制を志向した治療戦略
①抗腫瘍効果を有しCA125関連分子を認識するhMab, HMOCC-2: HMOCC-2は表層上皮性卵巣癌の60%に陽性であり、漿液性、類内膜、明細胞、粘液性の各組織型の陽性率はそれぞれ45%, 50%, 75.6%, 54.2%であった。認識抗原に関する解析の結果、120kDa, 150~250kDaの高分子量領域にブロードなバンドが得られ、認識抗原は糖蛋白質の可能性が示唆された。また、HMOCC-2はOC-125抗体と類似するCA125関連分子を認識し、RMG-Iの異種移植腫瘍に対して抗腫瘍効果を示した。HMOCC-2は増殖阻害作用を有するCA125を認識するヒト抗体であることから、明細胞腺癌を含む卵巣がんに対する分子標的治療への臨床応用の可能性が示された。

② TAC-101による卵巣がんに対する腫瘍増殖抑制: RMG-IならびにRMG-IIの異種移植腫瘍に対するTAC-101による増殖抑制はCDDPやPTXとはほぼ同等であり、特にCDDPとTAC-101を併用することによって抗腫瘍効果の増強が確認された。一方、ヒト卵巣がん組織に対するHDRA法の結果、TAC-101とCDDPのIC50値の間に有意な相関関係が認められた。経口投与が可能で血中における安定性が高いTAC-101の明細胞腺癌に対するCDDPとの併用療法など臨床応用の可能性が示された。

(2) 明細胞腺癌の浸潤能抑制を志向した治療戦略

①明細胞腺癌の腹膜播種を抑制するhMab, HMOCC-1: HMOCC-1は表層上皮性卵巣癌の83.2%に陽性であり、漿液性、類内膜、明細胞、粘液性の各組織型の陽性率はそれぞれ72.2%, 73.9%, 90%, 90%であった。認識抗原に関する解析の結果、膜分画に34.8~49.1kDaのブロードなバンドが得られ、N-結合型糖鎖とO-結合型糖鎖両方に共通の糖鎖構造がHMOCC-1抗原エピトープに関与する可能性が示唆された。また、癌細胞の浸潤に関与する糖転移酵素のひとつと考えられているβ3-GlcNAc-transferase-7がHMOCC-1抗原の提示に必要であることが明らかとなった。さらに、HMOCC-1はRMG-Iとヒト腹膜中皮細胞の接着阻害作用を有していたことから、HMOCC-1による分子標的治療の臨床応用の可能性が示された。また、明細胞腺癌との反応性の高さからHMOCC-1の認識抗原が明細胞腺癌の新たなバイオマーカーとなる可能性が示された。

【まとめ】

明細胞腺癌の臨床進行期別頻度はI期が約70%を占めており、明細胞腺癌が表層上皮性卵巣癌のI期症例における独立した予後不良因子となっている。一方、再発明細胞腺癌症例に対してPFSを少しでも延長することが可能な化学療法レジメは存在していない。卵巣明細胞腺癌に対してより高い抗腫瘍効果を有し、延命に寄与する新たな治療法の開発を目指した基礎的研究の継続が、難治性卵巣がんである明細胞腺癌の制御に結びつくものと期待される。