

第31回日本婦人科がん検診学会総会・学術講演会 ランチオンセミナー2

日時 2022年10月16日(日) 12:10~13:10

会場 パシフィコ横浜 会議センター 5F 501+502
〒220-0012 横浜市西区みなとみらい1-1-1

新規卵巣がんマーカー TFPI2の開発と臨床応用

座長 小林 浩 先生

医療法人平治会ミズクリニクメイワン

演題 1

～探索から臨床応用を目指して～

演者 荒川 憲昭 先生

国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部
横浜市立大学先端医科学研究センター

演題 2

～臨床における課題～

演者 宮城 悦子 先生

横浜市立大学医学部 産婦人科学教室

- 当セミナーの参加には学術講演会への参加登録が必要です。
- 詳細は学会ホームページをご確認ください。
<http://www.academiasupport.org/jagcs2022.html>

共催

第31回日本婦人科がん検診学会総会・学術講演会 / 東ソー株式会社



TOSOH

新規卵巣がんマーカーTFPI2の開発と臨床応用

座長 小林 浩 先生 (医療法人平治会ミズクリニックメイワン)

演題
1

～探索から臨床応用を目指して～

荒川 憲昭 先生 (国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部/横浜市立大学先端医科学研究センター)

化学療法に耐性であり予後不良例の多い卵巣明細胞癌は、卵巣癌の代表的マーカーCA125が低値である症例が多い。また、CA125は明細胞癌の発生母地である子宮内膜症においても上昇することから、明細胞癌の検出により適したバイオマーカーの開発が望まれていた。

昨今、新規バイオマーカーを探索するために、患者の血漿・血清試料を用いたプロテオーム解析が盛んに行われている。しかし、肝臓由来のタンパク質が豊富に存在する複雑な血液試料の中から、癌細胞が産生する微量タンパク質を質量分析装置で直接検出することは、分析技術が飛躍的に向上した現在においてもいまだ容易ではない。われわれは、「癌細胞が培養液中に分泌するタンパク質は生体内でも血中に放出される」という仮説のもと、卵巣癌細胞株培養上清のプロテオーム解析を実施した。複数の明細胞癌由来細胞株から共通して検出される細胞外分泌タンパク質の中で、組織特異性が高く、健常人の血液中では存在量が少ないことが予想されるタンパク質を探索した結果、他の組織型の卵巣癌細胞株でも検出されるCA125とは異なり、明細胞癌細胞株に特異的に検出されるTFPI2 (Tissue Factor Pathway Inhibitor-2) が新しい卵巣癌バイオマーカーになりうると期待した。

東ソー株式会社の協力の下、TFPI2の測定試薬を試作するとともに、様々な婦人科腫瘍患者検体を用いて一連の検証を行った。探索の過程でTFPI2の遺伝子発現は明細胞癌の患者組織に極めて限定的であることが明らかとなり、その特異的な遺伝子発現パターンを反映する形で、血清TFPI2も子宮内膜症を含めた良性疾患、子宮頸癌や子宮体癌などの他の婦人科癌では上昇を認めず、他の組織型の卵巣癌と比べて卵巣明細胞癌の患者群で有意に高値となることを確認した。このことからTFPI2が高い明細胞癌診断性能を有する可能性が示された。本研究結果をもとに、TFPI2測定試薬の薬事申請に向けた臨床性能試験が開始された。その結果、術前のTFPI2測定が明細胞癌含む卵巣癌の診断予測に有用であることが認められ、TFPI2測定試薬は2020年6月に体外診断用医薬品としての承認を受け、2021年4月に保険収載されたことにより、今後、TFPI2が臨床現場において卵巣癌の診断や治療法の選択に本バイオマーカーが役立つことが期待される。本講演では、TFPI2開発における基礎から臨床評価に至るまでの経緯を紹介する。

演題
2

～臨床における課題～

宮城 悦子 先生 (横浜市立大学医学部 産婦人科学教室)

卵巣癌は婦人科領域の悪性腫瘍の中で最も死亡数が多い疾患で、年間本邦で約4500人以上が亡くなっている。中でも卵巣明細胞癌は、抗癌剤が効きにくく予後不良例が多い疾患で、欧米人よりも日本人に多いことが知られている。現在最も汎用されている卵巣癌腫瘍マーカーCA125は、卵巣癌検出の感度が高いものの明細胞癌では低い値を示すことが多く、また明細胞癌の発生母地である卵巣の子宮内膜症性嚢胞でも高値になることから、明細胞癌の特異的血清腫瘍マーカーのニーズが臨床現場にあった。新たな卵巣明細胞癌特異的腫瘍マーカー探索研究の中で、われわれの研究グループは産学連携共同研究により、卵巣癌の新規血清バイオマーカーとして組織因子経路インヒビター2 (TFPI2) の測定試薬を開発し、2021年4月1日に保険収載された。今回保険収載された内容は、TFPI2の卵巣腫瘍の良性/悪性判別性能を有するカットオフ値 (191pg/mL) は、臨床性能試験の卵巣明細胞癌の判別性能を有するカットオフ値 (270pg/mL) より低く設定している。この措置により、卵巣癌全体の検出感度が上昇するとともに、より高いTFPI2値は明細胞癌の推定に貢献すると考えられる。しかし、これまでの研究結果は、全て術前の組織型推定に焦点を合わせたもので、現在行っている臨床性能試験参加患者の臨床経過とTFPI2とCA125の推移を評価する医師主導臨床研究により、さらにTFPI2の臨床現場での有用性を証明できる見込みである。また、TFPI2が腫瘍の浸潤・転移において果たす役割について、プロモーター領域のメチル化により、口腔癌や肝臓癌、びまん性B細胞性悪性リンパ腫、膵臓癌などでTFPI2発現が消失し、がんの浸潤性が増すという報告がある。今後、卵巣癌の悪性進展機序におけるTFPI2の関与について、基礎的研究も継続していきたい。

少子化や避妊用ピルの使用率が低いなどの複合的要因で日本は卵巣明細胞癌の発生母地となる子宮内膜症の罹患率が高いと推計されている。日本発の新たな卵巣癌腫瘍マーカーTFPI2が、その有用性について実臨床の中で多角的に評価され卵巣癌患者に恩恵を与えることを期待している。境界悪性腫瘍を含む卵巣癌の腫瘍マーカーとしての位置づけについては、今後早期に明らかにする必要がある。また、基本的にTFPI2は、血液凝固因子の一つであるため、血栓症形成への関与も含め、現在注目されている腫瘍循環器学分野でも、他の凝固因子との関連も含めた機能解析が進む可能性も大いにあると考えている。