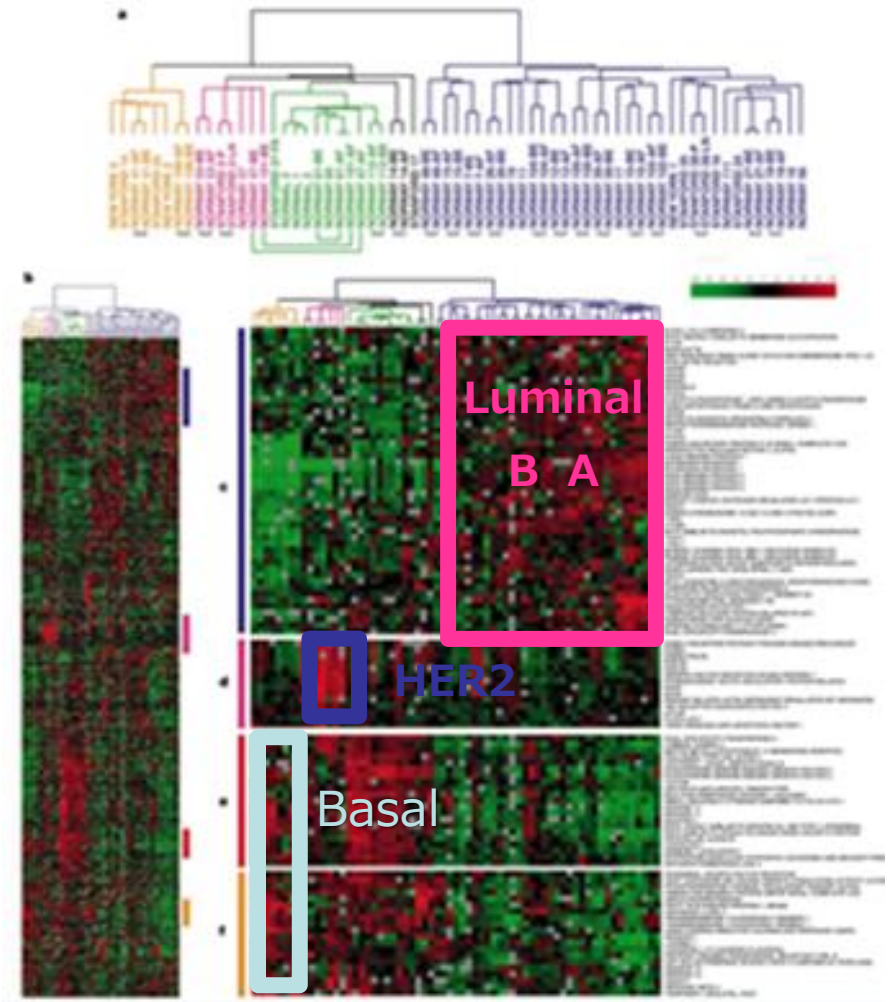
X遺伝子群の発現プロファイルを用いたがん予後予測法

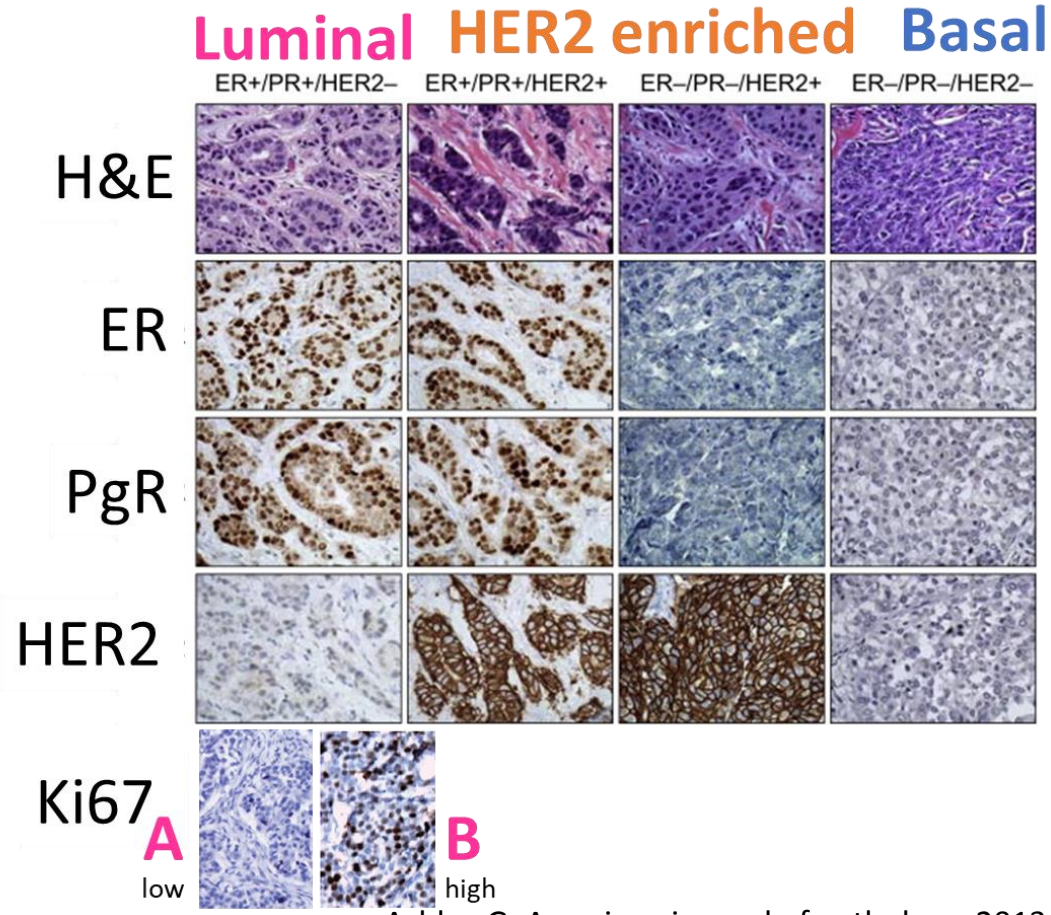
慶應義塾大学医学部　医学研究科
外科学（一般・消化器）　助教
中小路　絢子

2019年9月3日

乳癌では遺伝子発現（mRNA）プロファイルが大きな意味をもつ



Perou, et al. Nature, 2000.



Ashley G. American journal of pathology, 2013

Batra A. Cancer clinical investigation journal, 2016

intrinsic subtype → **IHCによる代替**

乳癌は遺伝子発現プロファイルで治療が決まる

一般的な原発性乳癌の術後補助療法

Luminal A

SERM or **AI**

(selective estrogen receptor modulator)
(aromatase inhibitor)

HER2 enriched

Trastuzumab

Herceptin(R) (Anti-HER2 antibody)

+

Chemotherapy

Luminal B

SERM or **AI**

±

Chemotherapy

Basal

Chemotherapy

Luminal乳癌において化学療法をやるかどうかは大きな問題

- 副作用　　しびれ、脱毛、倦怠感、下痢…
- 医療資源　　本人及び社会としての経済的負担

↓

本当に必要な患者にだけ施行したい

（＝再発リスクが高く、予後不良な患者）

↓

マイクロアレイを利用した多遺伝子アッセイの実用化

oncotype DX Breast Cancer Assay

乳がんの再発に関連する遺伝子を調べます
Curebest™ 95GC Breast
キュアベスト 95ジーシー ブレスト

mammaprint™

乳癌組織における数十個の遺伝子のmRNAを測定し、再発高リスク群を同定

既存の多遺伝子アッセイの問題点

- 一部は、再発スコアが３段階（High, Intermediate, Low）
  ➡　結果の解釈が難しい

- 遺伝子の選択の際、分子生物学的な機能に関わらず予後への関与の強さを重視
  ➡　再発リスクの高低は判明しても
  その分子生物学的な意義は不明

- 高額な費用は、保険適応外のため全額患者自己負担
  （20～50万円）

X遺伝子群

・生物において特定の機能をまとまって果たす数十個の遺伝子群

・互いに強く連動し綿密に制御し合う

・近年、多くの癌の進展に関わることが明らかに

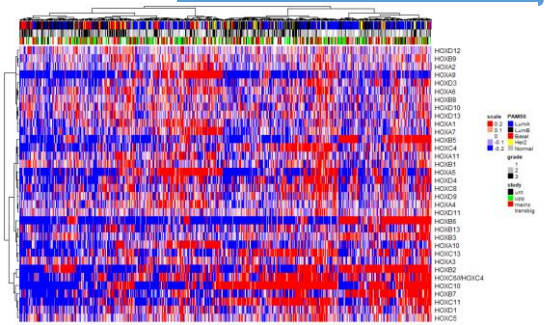
メタ解析による、X遺伝子と予後の検証

乳癌検体の遺伝子発現データを公共データベースで検索
Gene Expression Omnibusより発現情報と臨床情報を取得

Dataset	Patients [#]	ER+ [#]	HER2+ [#]	Age [years]	Grade [1/2/3]	Platform
MAINZ	200	155	23	25-90	29/136/35	HGU133A
TRANSBIG	198	123	35	24-60	30/83/83	HGU133A
UPP	251	175	46	28-93	67/128/54	HGU133AB
UNT	137	94	21	24-73	32/51/29	HGU133AB

Dataset	Platform	accession number	normalization
MAINZ	HGU133A	GSE11121	MAS5
TRANSBIG	HGU133A	GSE7390	MAS5
UOO	HGU133AB	GSE3494	global mean
UNT	HGU133AB	GSE2990	RMA

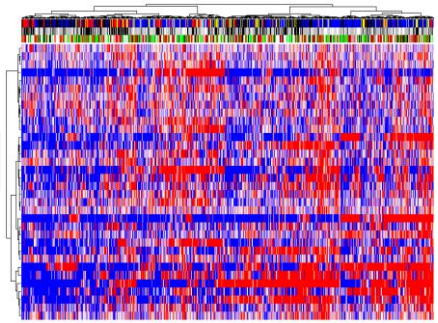
Batch effect 補正



702例の発現・予後情報

メタ解析による、X遺伝子と予後の検証

702症例

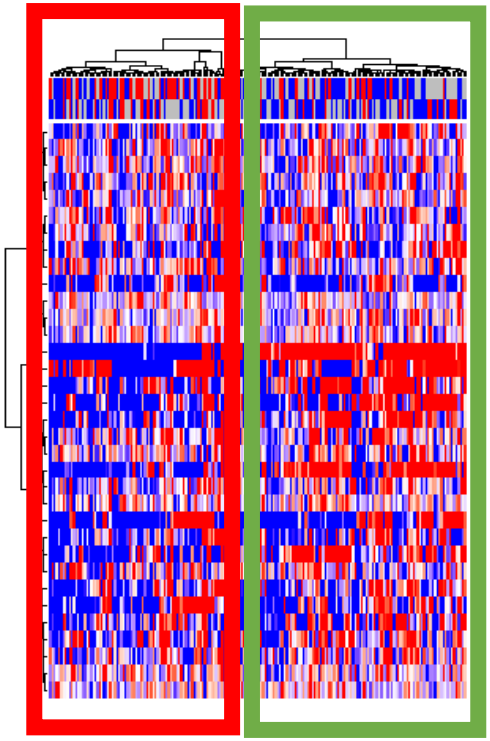


Luminal A　Luminal B　HER2　Basal

＊＊遺伝子発現を用いて、
教師なし階層的クラスタリング

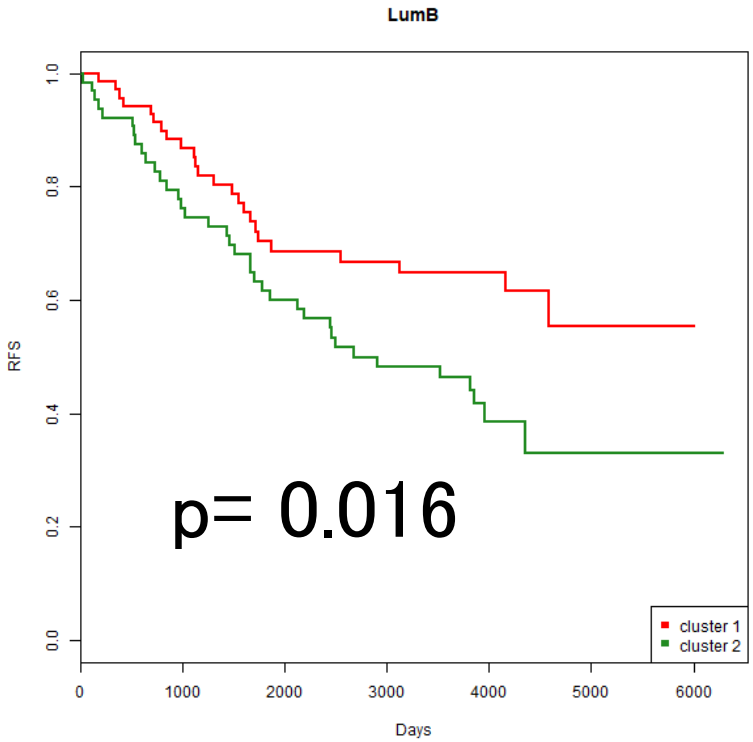
２群に分類し、予後を比較

Luminal B群では予後良好・不良群が分かれた



違いは？

Luminal B



予後不良群の発現変動遺伝子を抽出

Gene Enrichment Analysis

予後不良群ではWnt pathwayが活性化

既存検査との精度比較

		OncotypeDX		
		High	Intermediate	Low
再発なし	74	29	22	23
再発あり	61	33	21	7

感度　54%
特異度　31%

		MammaPrint		
		High	Low	
再発なし	74	35	39	
再発あり	61	45	16	

感度　74%
特異度　53%

		新規開発した判定法		
		High	Low	
再発なし	74	27	47	
再発あり	61	37	24	

感度　61%
特異度　64%

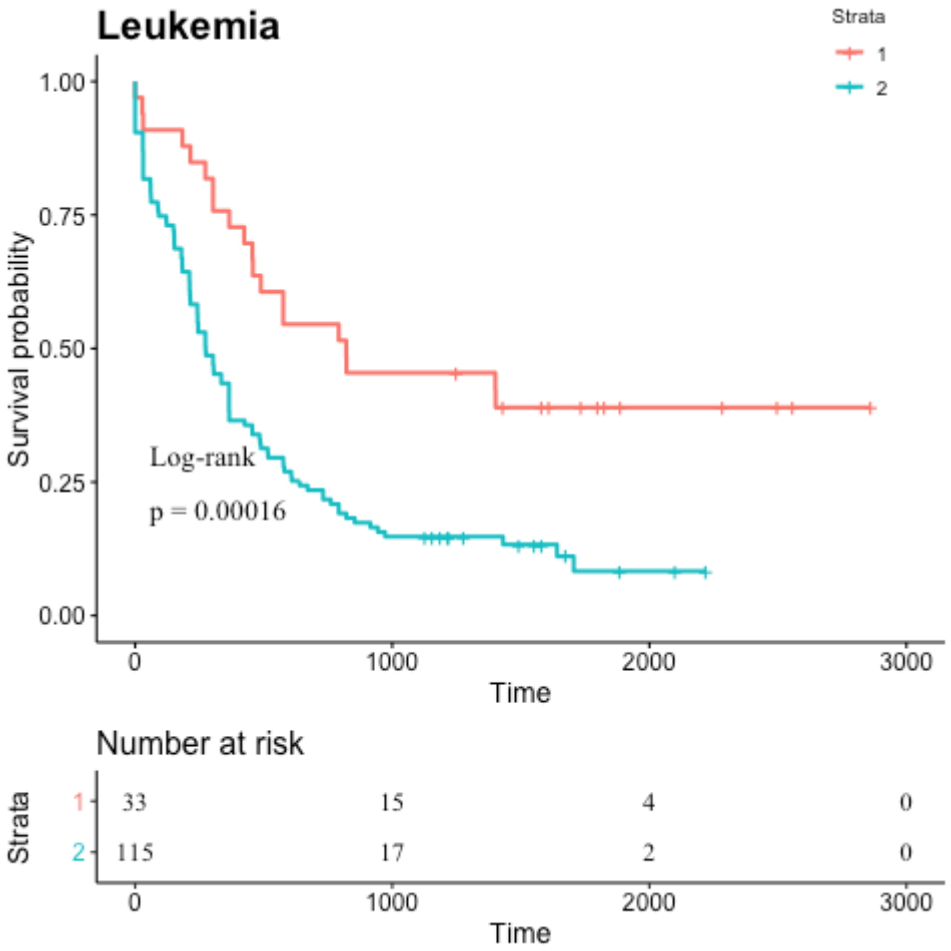
既存検査との比較は、同等かやや優位

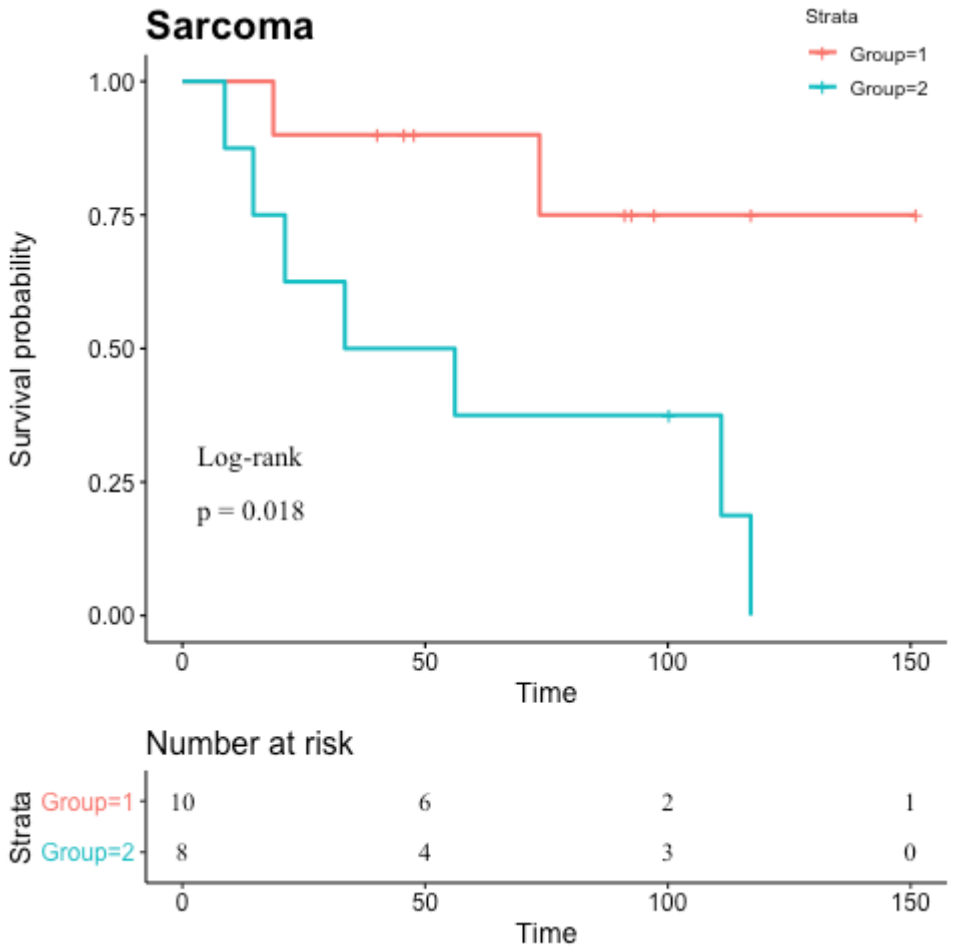
コストについて

- 遺伝子群の発現値測定テストをnCounterにて行い、検出が困難と言われるこれら遺伝子についても正確な測定が可能であった。

- この検査法で実用化する場合、検査機器・試薬代は1検体あたり約2万円となるため、検査パネルの検査請求額は5～10万円に抑えることが可能と考える。

さらに、白血病や肉腫においても同様の手法で予後予測が可能であることがわかった





乳癌だけでなく他臓器の癌、さらには癌（上皮性由来）だけでなく、非上皮性の白血病や肉腫を含めた悪性腫瘍全体に応用できる可能性

新技術の特徴　まとめ

- 一貫した機能を持つ単一の遺伝子ファミリーの発現値を用いて、乳癌における分子生物学的な機能解析を通じて予後予測を行う、既存検査とは全く異なるアプローチ

- 悪性腫瘍全体に応用できる可能性

- 検査請求費用は既存検査より安価な5～10万円を見込む

想定される用途

- ホルモン陽性乳癌患者の遺伝子検査パネル
  （手術検体を用いて化学療法の要否を判断）

- 乳癌以外の癌種において、
  予測した再発リスクの高低に合わせ
  再発検索期間や検査の頻度を決められる

- 分子生物学的な意義が明確であるため、
  創薬のターゲットあるいは評価指標になる

実用化にむけた課題

- 実際の予後・再発情報との照合による
  再発予測精度のさらなる検証
- 当検査を行う患者群を適正に規定する
  臨床的な条件の決定

検証には、予後情報付きの乳癌実検体を想定
その際の測定機器としては遺伝子発現解析装置
（マイクロアレイ、次世代シーケンサ、nCounter等）
を想定

企業に期待すること

PMDA承認や保険収載を目標に、
早期からの介入・パートナーシップの構築

・測定機器の選定
・治験のための環境整備、など

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称　　：X遺伝子を用いたがんの予後を予測する方法、予後を予測するためのキット、抗悪性腫瘍剤、プログラム及び記録媒体
- 出願番号　　：特願2019-117068
- 出願人　　：学校法人慶應義塾
- 発明者　　：中小路　絢子、林田　哲、山口　茂夫

お問い合わせ先

慶應義塾大学
研究連携推進本部　高橋　勇美
ＴＥＬ　03－5315 － 4368
ＦＡＸ　03－5315 － 4369
e-mail　isami.takahashi@adst.keio.ac.jp