

肝がん治療選択のための新たなバイオマーカーを同定、悪性度や薬物療法治療効果予測の臨床応用に期待

大阪大学大学院医学系研究科の明神悠太医員、小玉尚宏助教、竹原徹郎教授(消化器内科学)らの研究グループは、肝がんでは患者ごとに異なる様々ながん遺伝子の異常が発症に関与している(腫瘍間不均一性)ことから、これらがん遺伝子の違いががんの悪性度や薬物療法の治療効果に影響を与えていると仮説を立て、新たなマウスモデルを樹立することで、新規バイオマーカーST6GAL1の同定に成功しました。

研究グループは、がん遺伝子の腫瘍間不均一性が生体内で再現されたマウススクリーニングモデルを開発し、FGF19 高発現肝がんが分子標的治療薬レンバチニブに高感受性となることを発見しました。また、FGF19 遺伝子により制御される ST6GAL1 の血清濃度が予後不良な FGF19 高発現肝がんの検出並びにレンバチニブ高感受性肝がんの同定に有用であることを同定しました(図 1)。本研究により、血清中の ST6GAL1 濃度が悪性度の高い肝がんの同定や肝がん薬物療法における最適な薬剤選択のバイオマーカーとして用いられることが期待されます。

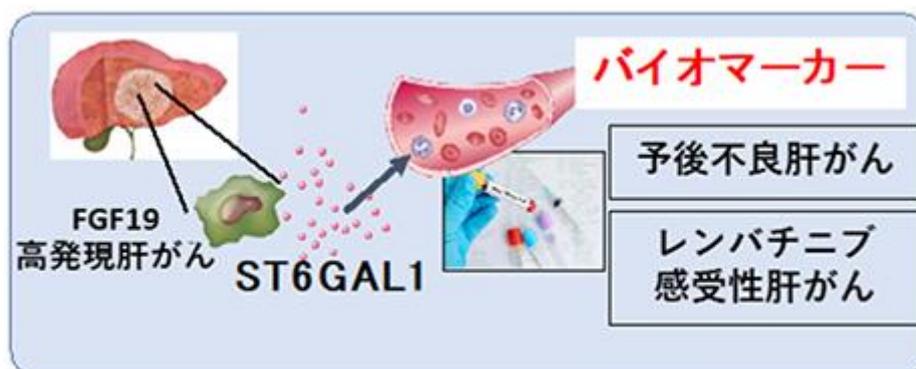


図 1: FGF19 遺伝子により制御される ST6GAL1 の血清濃度が予後不良な FGF19 高発現肝がんや薬剤選択のバイオマーカーとして有用であることを発見

研究グループは、がん遺伝子の違いによる腫瘍間不均一性が、がんの悪性度や薬物療法の治療効果に影響を与えていると仮説を立て研究を開始しました。まず複数のがん遺伝子を一度に肝細胞に導入する手法を確立し、これによりがん遺伝子がランダムに活性化した腫瘍間不均一性の高い肝がんを発症する新規のマウスモデル

を作成することに成功しました。そこで、このモデルに対してレンバチニブ治療を行うと FGF19 遺伝子を発現した腫瘍の割合が無治療群と比べて有意に減少し、FGF19 高発現肝がんがレンバチニブに対して高感受性であることを見出しました(図 2)。

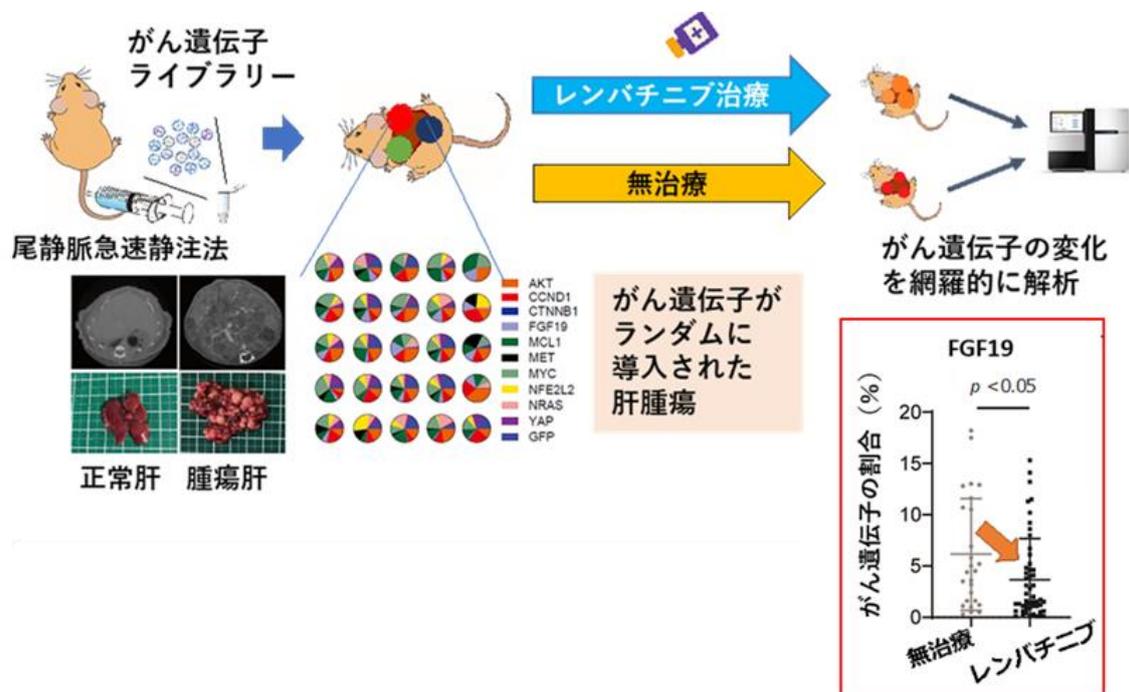


図 2: 腫瘍間不均一性が再現されたマウスモデルにより、FGF19 遺伝子が肝がんにおいてレンバチニブ感受性に関与することを同定

次に肝がん細胞株を用いたプロテオーム解析により、FGF19 の発現制御を受ける分泌タンパク ST6GAL1 を同定しました(図 3(a))。また肝がん外科切除例の検討から、血清 ST6GAL1 により予後不良な FGF19 高発現肝がんを選別できることを見出しました(図 3(b))。さらに、血清 ST6GAL1 濃度に基づいて患者を層別化すると、ST6GAL1 高値群ではレンバチニブ治療群の予後がソラフェニブ治療群より有意に延長していることを見出しました(図 3(c))。以上より、血清 ST6GAL1 濃度が高悪性度肝がんの同定や肝がん薬物療法における最適な薬剤選択のバイオマーカーとして有用である可能性を明らかにしました。

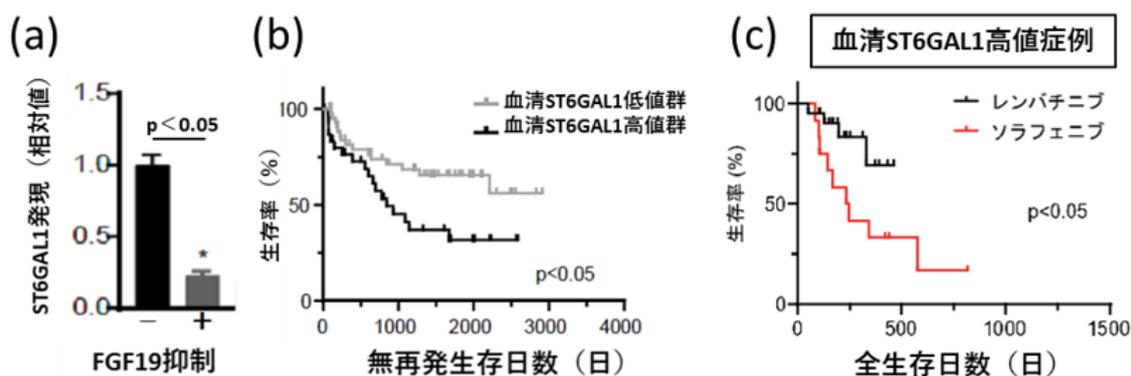


図 3: 血清 ST6GAL1 は肝がんの予後予測・薬物療法効果予測バイオマーカーとして有用

論文情報

タイトル ST6GAL1 is a novel serum biomarker for lenvatinib-susceptible FGF19-driven hepatocellular carcinoma

雑誌 Clinical Cancer Research

DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3382

日本語リリース

https://www.amed.go.jp/news/release_20201208-01.html