

令和元年6月28日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11133

研究課題名(和文) BRCAを含む19遺伝子解析による卵巣癌個別化治療と発症ハイリスクグループの同定

研究課題名(英文) Genetic analysis of 19 susceptibility genes including BRCA1/2 genes in ovarian cancer

研究代表者

関根 正幸 (Sekine, Masayuki)

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：70345502

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：上皮性卵巣癌 207例の腫瘍及び血液由来DNAを対象に、ターゲットシーケンス法にて16個の相同組換え修復異常(Homologous recombination deficiency: HRD)関連遺伝子(BRCA1、BRCA2、ATM、BARD1、BRIP1、CHEK1、CHEK2、EMSY、FANCL、NBN、PALB2、RAD50、RAD51B、RAD51C、RAD51D、RAD54L)変異を検索した結果、高異型度漿液性癌では44%(22/50)、明細胞癌では27%(27/99)、類内膜癌では23%(9/39)、粘液性癌では15%(2/13)がHRD陽性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新潟県で卵巣癌患者全例を対象に遺伝カウンセリングをを行う体制を確立し、卵巣癌患者におけるHRDの頻度を明らかにした。HRD陽性の卵巣癌では、プラチナ製剤とポリADPリボースポリメラーゼ(PARP)阻害薬が奏効し、分子遺伝学的特徴に基づいた卵巣癌患者に対する個別化治療モデルの確立に寄与するものと考えられる。さらに、明細胞癌と粘液性癌にも一定の頻度でHRD陽性症例が存在することが明らかとなり、この患者群に対するPARP阻害薬の有効性解析が今後期待される。

研究成果の概要(英文)：We sequenced 16 HRD (Homologous recombination deficiency) associated genes (BRCA1、BRCA2、ATM、BARD1、BRIP1、CHEK1、CHEK2、EMSY、FANCL、NBN、PALB2、RAD50、RAD51B、RAD51C、RAD51D、RAD54L) of 207 tumor and germline DNA samples of ovarian cancer patients in Japan. As a result, we detected somatic and/or germline mutation of 44% (22/50) in highgrade serous, 27% (27/99) in clear cell, 23% (9/39) in endometrioid, and 15% (2/13) in mucinous carcinoma, respectively.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：Ovarian cancer HRD BRCA

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

BRCA遺伝子変異が関与する遺伝性卵巣癌では、プラチナ製剤に対する感受性が高いこと、分子標的薬であるポリADPリボースポリメラーゼ (PARP) 阻害剤が奏効することが分かっているものの、腫瘍の分子遺伝学的特徴に基づいた個別化医療は実用化されていないのが現状である。さらに、BRCA変異キャリアでの卵巣癌浸透率は20-40%と低く、発症者での発症年齢も様々であり、個々のキャリアで発症リスクが明らかに異なる。

2. 研究の目的

日本人の卵巣癌患者におけるBRCA遺伝子と関連遺伝子の変異率を算出し、卵巣癌患者に対する網羅的なBRCA遺伝子解析による個別化治療モデルを確立することを目的とした。

3. 研究の方法

新潟大学とその関連病院で治療を行った卵巣癌患者において、BRCA遺伝子変異を含む相同組換え修復異常 (Homologous recombination deficiency: HRD) の頻度を解析した。

4. 研究成果

新潟大学とその関連病院で治療を行った卵巣癌患者全例を対象に遺伝カウンセリングを行い、体制を確立した。新潟大学における上皮性卵巣癌 207例の腫瘍由来DNA及び血液由来DNAを対象に、ターゲットシーケンス法にて16個のHR関連遺伝子 (BRCA1、BRCA2、ATM、BARD1、BRIP1、CHEK1、CHEK2、EMSY、FANCL、NBN、PALB2、RAD50、RAD51B、RAD51C、RAD51D、RAD54L) 変異を検索した結果、高異型度漿液性癌では44% (22/50)、明細胞癌では27% (27/99)、類内膜癌では23% (9/39)、粘液性癌では15% (2/13) がHRD陽性を示した。これまでのPARP阻害薬に関する臨床試験で対象になっていない明細胞癌と粘液性癌にも一定の頻度でHRD陽性症例が存在することが明らかとなり、この患者群に対するPARP阻害薬の有効性解析が今後期待される。

1. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計9件)

1. Nomura Hidetaka, Sekine Masayuki, Yokoyama Shiro, Arai Masami, Enomoto Takayuki, Takeshima Nobuhiro, Nakamura Seigo
Clinical background and outcomes of risk-reducing salpingo-oophorectomy for hereditary breast and ovarian cancers in Japan
International Journal of Clinical Oncology 24 1-6 2019
2. 関根正幸、榎本隆之
【ご存じですか？産婦人科領域で話題の薬物療法】卵巣がんに対する PARP 阻害薬-オラパリブを中心に-
産婦人科の実際 68(4) 391-396 2019
3. 関根正幸、榎本隆之
【卵巣がん征圧へのマイルストーン】卵巣がん二次化学療法に関する臨床試験のこれから-分子標的薬を中心に-
産婦人科の実際 68(3) 257-265 2019
4. 関根正幸、榎本隆之
婦人科腫瘍の新たな治療戦略 卵巣がんの新たな治療戦略 PARP 阻害薬
Pharma Medica 2 19-32 2019
5. Masayuki Sekine, Takayuki Enomoto
Hereditary Ovarian Cancer
Frontiers in Ovarian Cancer Science pp 15-35

- 6 . Sekine M, Kobayashi Y, Tabata T, Sudo T, Nishimura R, Matsuo K, Grubbs BH, Enomoto T, Ikeda T.
Malignancy during pregnancy in Japan: an exceptional opportunity for early diagnosis.
BMC Pregnancy Childbirth. 2018 Feb 8;18(1):50
- 7 . 関根正幸、榎本隆之
卵巣がん 卵巣癌の治療 PARP 阻害薬
日本臨床 巻：76 号：増刊号2 ページ：640 645 2018
- 8 . 関根正幸、榎本隆之
【最新!婦人科がん薬物療法-化学療法薬から分子標的薬・免疫療法薬まで】卵巣がん PARP
阻害薬の現況と展望(解説/特集)
臨床婦人科産科 (0386-9865)71 巻 10 号 Page924-934(2017.10)
- 9 . 関根正幸
わが国の上皮性卵巣癌における遺伝性評価の対象と方法
日本医事新報 No.4886 P.62 (2017年12月16日発行)

[学会発表](計8件)

- 1 . 関根正幸
第71回日本産科婦人科学会(招待講演)
遺伝性腫瘍 - 総論 -
- 2 . 関根正幸
第59回日本母性衛生学会(招待講演)
乳癌卵巣癌と遺伝のはなし
- 3 . 関根正幸
第60回日本婦人科腫瘍学会(招待講演)
PARP 阻害薬と相同組換え修復異常(homologous recombination deficiency: HRD)
- 4 . 関根正幸
第24回日本家族性腫瘍学会(招待講演)
PARP 阻害薬と BRCA 遺伝子検査の方向性
- 5 . 関根正幸
第70回日本産科婦人科学会(招待講演)
遺伝性卵巣癌の診療とサーベイランス
- 6 . 関根正幸
第70回日本産科婦人科学会
測定可能病変有無別の BRCA 変異陽性白金製剤感受性再発卵巣癌における抗腫瘍効果と
olaparib の有効性: S0L02
- 7 . 関根正幸
第59回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
「遺伝性卵巣がんは何が違うのか? - 婦人科医が開ける遺伝の扉 - 」
2017年7月28日(金)
- 8 . 関根正幸
第3回日本産科婦人科遺伝診療学会
「BRCA 遺伝子検査と PARP 阻害薬の展望」
2017/12/16

[図書](計2件)

- 1 . 関根正幸
産科婦人科疾患 最新の治療 2019-2021
南江堂 2019年発行
- 2 . 関根正幸
PARP 阻害薬と homologous recombination deficiency

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：榎本 隆之

ローマ字氏名：Takayuki Enomoto

所属研究機関名：新潟大学

部局名：医歯学系

職名：教授

研究者番号（8桁）：90283754

研究分担者氏名：吉原 弘祐

ローマ字氏名：Kosuke Yoshihara

所属研究機関名：新潟大学

部局名：医歯学系

職名：研究准教授

研究者番号（8桁）：40547535

(2) 研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。