

令和元年6月13日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11145

研究課題名(和文) エストロゲン依存性子宮内膜癌におけるPOLE変異の新規バイオマーカーとしての意義

研究課題名(英文) Significance of POLE mutation in patients with estrogen-dependent endometrial cancer

研究代表者

田代 浩徳 (tashiro, hironori)

熊本大学・大学院生命科学研究部(保)・教授

研究者番号：70304996

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)：日本人におけるPOLE変異子宮内膜癌の頻度ならびに遺伝子変異部位を明らかにした。これまで報告されている欧米人の発生頻度より低く、日本人特有の遺伝子変異部位も異なっていた。発癌過程を病理学的に検討し、前がん病変である異型増殖症を経るものの、低分化の類内膜癌を呈することを明らかにした。これまでエストロゲン依存性と考えられてきたタイプ の性格を持つものの、高分化を呈するタイプ と異なる様々な遺伝子変異により低分化を呈することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで日本人におけるPOLE変異子宮内膜癌は、不明な点が多かった。本研究の報告により、日本における発症頻度ならびに日本人特有の遺伝子変異部位を明らかにした。さらに、発癌機構の一部を解明したことは、今後日本のみならず全世界におけるPOLE変異子宮内膜癌の診断、治療の個別化、免疫治療の選択において、極めて有用であり、学術的意義ならびに社会的意義が大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Racial differences are recognized in the frequency of somatic mutations among patients with endometrial cancer (EC). This study aimed to elucidate the clinicopathological characteristics of POLE-mutated EC in Japanese patients.

Compared with Caucasian women with EC, the POLE mutation rate was lower and the hot spots of mutational sites were different in Japanese women with EC. POLE mutation may occur at an early stage, and EC develops through AEH regardless of the histological grading in patients with POLE-mutated EC.

研究分野：婦人科領域

キーワード：子宮内膜癌 POLE変異 リンパ球浸潤 エストロゲン エストロゲン代謝産物

1. 研究開始当初の背景

本邦では子宮内膜癌は増加の一途を辿り、婦人科領域で最も罹患頻度の高い癌となっている。2013年、The Cancer Genome Atlas によって、子宮内膜癌症例の約1割に遺伝子修復を担うDNA polymerase (POL) をコードする POLE 遺伝子の変異が報告された。POLE 変異を有する子宮内膜癌では、癌細胞に多くの遺伝子変異を集積し、また、癌腫内に免疫細胞浸潤を伴い、組織型の分化度に関わらず、予後が極めて良好であることが明らかにされ、POLE 変異は新規バイオマーカーとして注目されている。さらに、POL はエストロゲン代謝産物により形成される遺伝子変異の修復に関わっており、POL もその可能性が考慮される。POLE 変異子宮内膜癌は、低悪性度から高悪性度まで様々な組織像が報告されており、その発癌機構は不明な点が多い。さらに、本邦における報告は少なく、本邦における POLE 変異子宮内膜癌の臨床病理学的特徴は不明である。

2. 研究の目的

- (1) 特に日本人における POLE 変異子宮内膜癌の臨床病理学的特徴を明らかにする。
- (2) POLE 変異子宮内膜癌の発癌機構を明らかにする。

3. 研究の方法

2010年から2012年に当施設において加療した子宮内膜癌患者を後方視的に検討した。対象患者のパラフィンブロックから子宮内膜癌のDNAを抽出した。POLE 遺伝子の6つのプライマー（エクソン9, 10, 11, 12, 13, 14）を用いて、サンガーシークエンス法にて遺伝子変異を解析した。

POLE 変異子宮内膜癌に対して、抗CD8抗体、ER-抗体、PgR抗体、PTEN抗体、p53抗体、ミスマッチ修復蛋白（MLH-1, MSH-6, MSH-2, and PMS-2）抗体を用いて、免疫組織化学染色を行った。

レーザーマイクロダイセクションを用いて、組織中の異なる病変に対して、POLE 遺伝子変異の有無を解析した。

4. 研究成果

- (1) 対象期間における94名の子宮内膜癌患者のうち、5名（5.3%）にPOLE 遺伝子変異が同定された。組織学的に類内膜癌G2が2名、類内膜癌G3が3名であった（表1）。抗CD8抗体を用いた免疫組織化学では、POLE 変異のない子宮内膜癌組織と比較してこれら5名全ての腫瘍組織において、有意に陽性細胞数の増加を認めた。

Patient characteristics	Total (N=94)	Wild type (N=89)	POLE mutation (N=5)
Age (years)	53.0 (26-85)	52.7 (26-85)	59.2 (45-71)
BMI (kg/m ²)	23.3 (15.8-50.4)	23.4 (15.8-50.4)	20.2 (17.2-23.3)
Nulliparous (%)	33 (35.1)	31 (34.8)	2 (40.0)
Pre-menopause (%)	34 (38.6)	33 (37.1)	1 (20.0)
Histology (%)			
Endometrioid carcinoma			
G1	64 (68.1)	64 (71.9)	—
G2	11 (11.7)	9 (10.1)	2 (40.0)
G3	13 (13.8)	10 (11.2)	3 (60.0)
Serous carcinoma	5 (5.3)	5 (5.6)	—
Clear cell carcinoma	1 (1.1)	1 (1.1)	—
FIGO stage (%)			
I	70 (74.5)	67 (75.3)	3 (60.0)
II	12 (12.8)	12 (13.5)	—
III	9 (9.6)	7 (7.9)	2 (40.0)
IV	3 (3.2)	3 (3.4)	—

表 1 : POLE 変異の有無による子宮内膜癌患者の臨床背景の比較

(2) 腫瘍組織における POLE 遺伝子の変異部位は、すでに報告されている (1585:TCT TTT) が 2 名に認められ、初めての報告となる 1532:CCG CCA) が 3 名に認められた (図 1)。

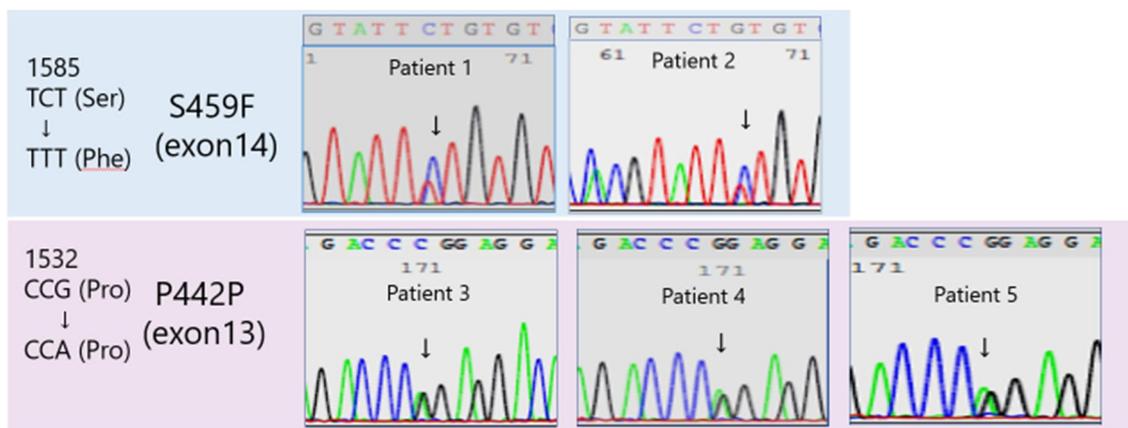


図 1 : POLE 変異子宮内膜癌患者の変異塩基

(3) 5 名の子宮体部腫瘍の組織切片を組織学的に評価すると、5 名全ての標本で、癌組織とともに正常子宮内膜あるいは子宮内膜異型増殖症 (AEH) が認められた (図 2)。

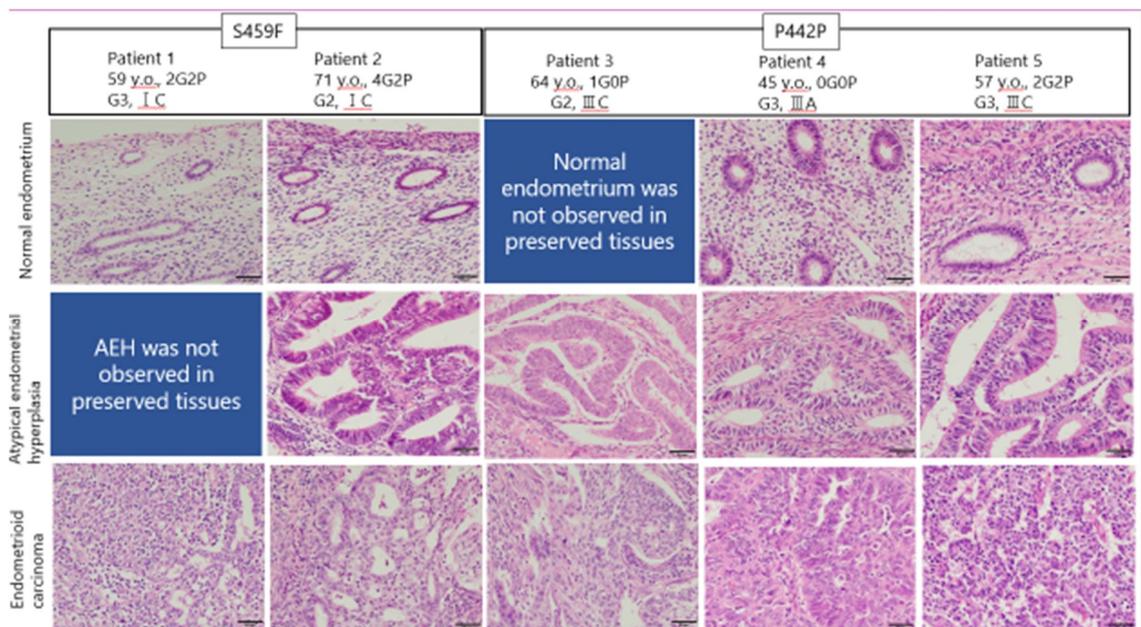


図 2 : POLE 変異子宮内膜癌の臨床病理学的所見

- (4) 全ての抗体の免疫組織化学的染色において、癌と AEH は同様の発現を呈した。5 名全てにおいて、ER- と PgR は陽性であった。PTEN は 2 名で陰性、p53 は 3 名で陽性であった。ミスマッチ修復蛋白は 3 名で陰性であった。
- (5) 保存組織に AEH と腫瘍を含む 4 名の組織切片を用いて、レーザーマイクロダイセクションを行ない、AEH と腫瘍部における遺伝子変異を検討すると、同じ POLE 遺伝子変異が同定された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 9 件)

Erdenebaatar C., Yamaguchi M., Monsur M., Saito F., Honda R., Tashiro H., Ohba T., Iyama KI. and Katabuchi H.

Serum Prolactin Contributes to Enhancing Prolactin Receptor and pJAK2 in Type I Endometrial Cancer Cells in Young Women Without Insulin Resistance.

Int J Gynecol Pathol. 38:318-325, 2019

Erdenebaatar C.*, Yamaguchi M.*, Saito F., Monsur M., Honda R., Tashiro H., Ohba T., Katabuchi H.

Administration of cabergoline contributes to preserving fertility in young hyperprolactinemic patients with endometrial cancer treated with medroxyprogesterone acetate.

Int J Gynecol Cancer. 28:539-544, 2018

Imamura Y., Tashiro H., Tsend-Ayush G., Haruta M., Dashdemberel N., Komohara Y., Tsuboki J., Takaishi K., Ohba T., Nishimura Y., Katabuchi H. and Senju S.

Novel therapeutic strategies for advanced ovarian cancer by using induced pluripotent stem cell-derived myelomonocytic cells producing interferon beta.

Cancer Sci. 11:3403-3410, 2018

Tayama S., Motohara T., Fujimoto K., Narantuya D., Sakaguchi I, Tashiro H., Saya H., Nagano O. and Katabuchi H.

The impact of EpCAM on response to chemotherapy and clinical outcomes in patients with epithelial ovarian cancer.

Oncotarget. 8: 44312-44325, 2017

〔学会発表〕(計 78 件)

Mahina Monsur, Munekage Yamaguchi, Fumitaka Saito, Takashi Ohba, Hironori Tashiro, Hidetaka Katabuchi. Elucidation of the clinicopathological characteristics of POLE -mutated endometrial cancer 第 71 回日本産科婦人科学会学術講演会 2019 年 4 月

Munekage Yamaguchi, Chimeddulam Erdenebaatar, Fumitaka Saito, Hironori Tashiro, Takashi Ohba, Hidetaka Katabuchi. Administration of cabergoline contributes to preserving fertility in young hyperprolactinemic patients with endometrial cancer treated with medroxyprogesterone acetate. 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society 2018 年 9 月

Yuko Imamura, Hironori Tashiro, Junko Tsuboki, Kiyomi Takaishi, Takashi Ohba, Hidetaka Katabuchi. The therapeutic effects of iPS cell-derived myeloid cells producing interferon beta on human ovarian cancer cells in mice. 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society 2018 年 9 月

Chimeddulam Erdenebaatar, Munekage Yamaguchi, Fumitaka Saito, Hironori Tashiro, Hidetaka Katabuchi. Prolactin contributes to the cell proliferation of type1 endometrial cancer by the regulation of prolactin receptor and estrogen receptor via MAPK signaling pathway. 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society 2018 年 9 月

〔図書〕(計 13 件)

腫瘍病理鑑別診断アトラス 子宮頸癌第 2 版

田代 浩徳 (担当:分担執筆, 範囲:子宮頸癌の疫学 (202-208 頁))

文光堂 2018年5月

Tashiro H., Katabuchi H.

Molecular Targeted Therapy for Epithelial Ovarian Cancer

In Cell Biology of the Ovary (eds., H. Katabuchi, T. Oba, T. Motohara) Springer, 153-166, 2018

Tashiro H., Imamura Y., Motohara T., Sakaguchi I. and Katabuchi H.

Morphological and molecular pathogenesis of epithelial ovarian tumors. In Frontiers in Ovarian Cancer Science (ed., Katabuchi H.) Comprehensive Gynecology and Obstetrics (Series eds., Konishi I., Katabuchi H.), Springer 37-56, 2017

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：片瀨 秀隆

ローマ字氏名：(KATABUCHI, Hidetaka)

所属研究機関名：熊本大学

部局名：大学院生命科学研究部（医）

職名：教授

研究者番号（8桁）：90224451

研究分担者氏名：齋藤 文誉

ローマ字氏名：(SAITO, Fumitaka)

所属研究機関名：熊本大学

部局名：大学院生命科学研究部（医）

職名：助教

研究者番号（8桁）：20555742

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：山口 宗影

ローマ字氏名：(YAMAGUCHI, Munekage)

研究協力者氏名：マンズール マヒナ

ローマ字氏名：(Monsur, Mahina)