

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2022

課題番号：17K11265

研究課題名（和文）子宮頸部非扁平上皮癌に対する新たな治療法確立の試み

研究課題名（英文）An attempt to establish a new treatment for non-squamous cell carcinoma of the uterine cervix

研究代表者

島田 宗昭（SHIMADA, Muneaki）

東北大学・未来型医療創成センター・教授

研究者番号：40362892

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）：難治性婦人科悪性腫瘍の一つである子宮頸部非扁平上皮癌に対する新たな治療法確立の試みとして、多数例の手術症例に基づくリアルワールドデータを利活用した臨床病理学的検討を行い、適切な治療選択に直結する「組織亜型に基づく臨床病理学的特徴」を示した。利便性が高く比較的安価なメタボローム解析による予後・治療効果を予測する代謝プロファイル候補、治療抵抗性と関連する標的代謝産物候補の同定に至った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

組織亜型により子宮頸癌の分子生物学的特徴が異なることは指摘されているものの、組織亜型が子宮頸癌の生存成績に与える影響については一定の見解が得られていないことから、組織亜型やゲノムシグネチャーに基づいた治療法は推奨されていない。

今回の研究成果により、難治性婦人科悪性腫瘍である子宮頸部非扁平上皮癌に着眼した治療の精緻化が実装され、検診事業の促進、ワクチンプログラムの浸透と合わせた「俯瞰的治療戦略」により、子宮頸癌制圧の実現が大きく期待される。

研究成果の概要（英文）：In an attempt to establish a new treatment for non-squamous carcinoma of the cervix, one of the most refractory gynecologic malignancies, we conducted a clinico-pathological study utilizing real-world data based on a large number of surgical cases and demonstrated "clinic-pathological features based on histological subtypes" that directly lead to appropriate treatment selection. We have identified candidate metabolic profiles to predict prognosis and therapeutic efficacy, and candidate target metabolites associated with therapeutic resistance, using convenient and relatively inexpensive metabolomic analysis.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：子宮頸癌 組織亜型 難治性がん メタボローム解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

組織亜型により子宮頸癌の分子生物学的特徴が異なることは指摘されており、その一因として放射線低感受性が指摘されている¹⁾。しかしながら、組織亜型が子宮頸癌の生存成績に与える影響については一定の見解が得られていないことから、現在の国内外の治療ガイドラインにおいては、組織型やゲノムシグネチャーに基づいた治療法は推奨されていない。HPV ワクチンプログラムの浸透による子宮頸癌罹患率の低下、がん検診受診率向上による早期発見や薬物療法や手術療法と薬物療法との集学的治療の開発による治療成績の向上が期待されている。しかしながら、胃型腺癌をはじめとする HPV 非関連子宮頸癌は HPV ワクチンプログラムの効果は乏しく、早期発見が困難であり、治療抵抗性を示すことから、胃型腺癌をはじめとする HPV 非関連難治性子宮頸癌の予後改善は期待できない。

近年、多様な診療情報を含むリアルワールドデータを利活用しつつ、クリニカルバイオバンクに保管される多様な生体試料を用いた多層的オミックス解析によるデータ駆動型難治性がんの治療開発が注目されてきた。

2. 研究の目的

本研究では、広汎子宮全摘出術を行った子宮頸癌 IB-II B 期 6,000 例を対象としたリアルワールドデータを用いて、組織亜型を主軸とした臨床病理学的特徴を明らかにすること、クリニカルバイオバンクに収集された生体試料を用いたメタボローム解析により子宮頸癌の予後・治療効果予測を可能とする代謝プロファイルを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

方法 1：2004 年 1 月から 2008 年 12 月の間に広汎子宮全摘術を受けた症例のリアルワールドデータを用いた臨床病理学的検討

- (1) IB1/IB2 期 (FIGO 2018) 2194 名を対象とした臨床病理学的検討。
- (2) 再発低リスク IB1 期、IB2 期、IIA1 期 (FIGO2018) 1143 名を対象とした臨床病理学的検討。
低リスク患者は、腫瘍径が 4cm を超えない、傍系腫瘍浸潤、深部 (外半分) 間質浸潤、リンパ管腔浸潤、リンパ節転移のない患者と定義した。
- (3) 再発中リスク子宮頸癌 1688 例を対象とした臨床病理学的検討。大きな腫瘍径 (4cm を超える)、深部間質浸潤および脈管侵襲を再発中リスク因子と定義した。
- (4) 再発高リスク子宮頸癌 1392 例を対象とした臨床病理学的検討。骨盤リンパ節転移陽性と傍組織浸潤陽性を再発高リスク因子と定義した。
- (5) 2004 年から 2009 年の間に 12 施設で治療を受けた子宮頸部腺癌 IB3-IIIC1 期 151 例を対象とし、臨床病理学的検討。
- (6) 子宮頸癌 IB-II B 期、IIIC1 期 (FIGO2018) のリアルワールドデータを用いた臨床病理学的検討。

方法 2：クリニカルバイオバンクに収集した子宮頸癌症例の生体試料を用いた多層的オミックス解析

- (7) 2018 年から 2021 年 2 月の間に東北大学病院で治療を行った子宮頸癌 45 例を対象とした。研究参加に際しては、研究参加者に対して東北大学病院個別化医療センターで主導するクリニカルバイオバンク事業に関する説明を行い、文書による同意を取得した。
超高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析計を用いて、子宮頸癌 49 症例の血漿中の 628 種類の代謝物を分析し、年齢、BMI を一致させた東北メディカル・メガバンク機構コホート 52 例検体のメタボローム解析結果と比較した。
本研究はヘルシンキ宣言のガイドラインに従って実施され、東北大学医学部倫理審査委員会 (承認番号：2017-1-346、承認日：2017 年 8 月 8 日)、東北メディカル・メガバンク機構、東北大学倫理審査委員会 (承認日：2018-4-059、承認日：2018 年 10 月 24 日) の承認を受けて実施した。

4. 研究成果

- (1) 多変量解析の結果、IB1 期では 2 つの再発中リスクを有すること、IB2 期では非扁平上皮癌と中リスクが独立した予後因子であり、IB2 期 (FIGO2018) 非扁平上皮癌は扁平上皮癌に比して有意に予後不良であった²⁾。
- (2) 低リスク子宮頸がんの生存と再発のリスクファクターとして、IIA1 期が最も強いことがわかった (FIGO, 2018)。多変量解析の結果、無病生存率の独立した予後因子として、高齢 (50)、組織型、臨床病期、全生存率の独立した予後因子として臨床病期が挙げられ、再発低リスク子宮頸癌 IB1, IB2, IIA1 (FIGO2018) 期において組織亜型は全生存に影響は与えず、腔壁浸潤が最も強い独立予後因子であった³⁾。
- (3) 多変量解析の結果、脈管侵襲、非扁平上皮癌、腔壁浸潤が、再発中リスク子宮頸癌の再発と死亡の独立リスク因子として同定された⁴⁾。
- (4) 多変量解析の結果、非扁平上皮癌、骨盤リンパ節転移、術後 II 期、卵巣転移が独立予後因

子として同定された。さらに、再発高リスク群の不均一性を明らかにし、高リスク因子を保有する限られた症例に対する手術療法の有用性が示された⁵⁾。

- (5) 子宮頸癌 IB 期 (FIGO2018) においては、組織亜型による治療成績に明らかな差はなかったが、子宮頸癌 IIA 期、IIB 期、IIIC1 期 (FIGO2018) では、扁平上皮癌に比して非扁平上皮癌の治療成績は有意に不良であり、その差は進行期が進むと顕著であった^{6, 7)}。
- (6) 中央病理判定の結果、103 例が HPV 関連腫瘍 (HPVa)、48 例が HPV 非関連腫瘍 (HPVi) に分類され、それぞれ、通常型内頸部腺癌と胃型腺癌が最も頻度の高い組織亜型であった。HPVa に比して、HPVi の無増悪生存期間と全生存期間は有意に予後不良であった。本研究のほとんどの症例で手術療法が選択されていたが、HPVi は HPVa に比して治療効果が乏しく、特に HPVi IIB 期に対する治療効果は得られなかった⁸⁾。
- (7) 健常コホートに比して、子宮頸癌患者では 49 代謝物の有意な増加、75 代謝物の有意な減少が観察された。特に、アルギニン、セラミドの増加、トリプトファン、オルニチン、グリコシルセラミド、リゾホスファチジルコリン、ホスファチジルコリンの減少が、子宮頸癌患者で特徴的であった (図 1)。局所進行子宮頸癌に対する主な局所療法である放射線治療の治療奏効群と治療抵抗性群で代謝物プロファイルと比較したところ、治療抵抗性群では多価不飽和脂肪酸、核酸代謝、アルギニン代謝に著しい変動が見られた (図 2)⁹⁾。子宮頸癌患者の代謝プロファイルが健常コホートと区別する上で一定の意味を持ち、放射線治療に対する感受性予測に有用である可能性が示された。

図 1 .

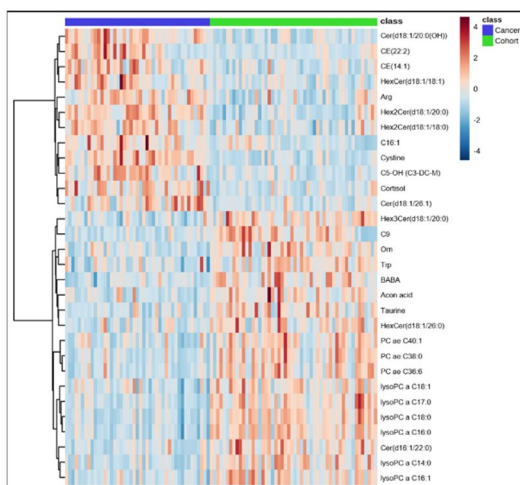


図 2.

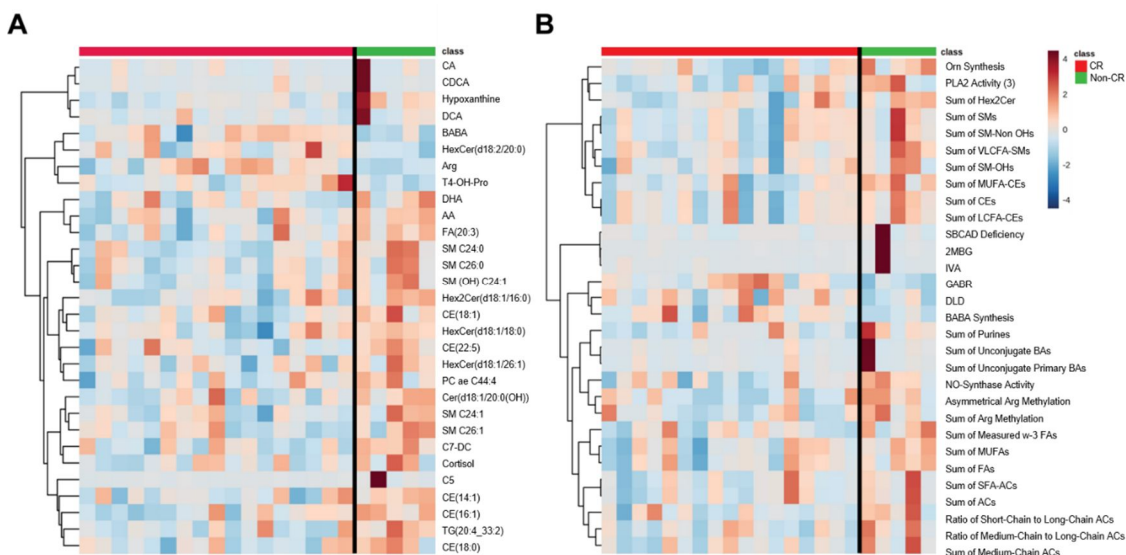


図 2-A. CR 群と非 CR 群における代謝物の階層的クラスタリング

図 2-B. CR 群と非 CR 群におけるメタボロームプロファイルの MetaboINDICATORTM 階層的クラスタリングのヒートマップ

参考文献

- 1) Miyahara S, Tsuji K, Shimada M, Shibuya Y, Shigeta S, Nagai T, Umezawa R, Tokunaga H, Jingu K, Yaegashi N. The Impact of Histological Subtype on Survival Outcome of Patients with Stage IIB-IVA Cervical Cancer Who Received Definitive Radiotherapy. *Tohoku J Exp Med.* 2021; 255(4):303-313. doi: 10.1620/tjem.255.303.
- 2) Tsuji K, Shimada M, Takahashi F, Tokunaga H, Deura I, Yamaguchi S, Nakanishi T, Matsuo K, Yaegashi N, Mikami M. Clinico-pathological characteristics of patients with stage IB1-IB2 (FIGO 2018) uterine cervical cancer: a nationwide study in Japan. *Int J Clin Oncol.* 2021 Aug;26(8):1541-1552. doi: 10.1007/s10147-021-01938-4.
- 3) Shibuya Y, Shimada M, Tsuji K, Shigeta S, Tanase Y, Matsuo K, Yamaguchi S, Kanao H, Saito T, Mikami M. Prognostic factors of 2018 FIGO stage IB-IIA cervical cancer with absence of high/ intermediate surgical-pathological risk factors. *Jpn J Clin Oncol.* 2022; 52(11):1289-1296. doi: 10.1093/jjco/hyac125.
- 4) Shigeta S, Shimada M, Tsuji K, Nagai T, Tanase Y, Matsuo K, Kamiura S, Iwata T, Yokota H, Mikami M. Risk assessment in the patients with uterine cervical cancer harboring intermediate risk factors after radical hysterectomy: a multicenter, retrospective analysis by the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Int J Clin Oncol.* 2022; 27(9):1507-1515. doi: 10.1007/s10147-022-02198-6.
- 5) Shigeta S, Shimada M, Tsuji K, Watanabe Z, Tanase Y, Matsuo K, Nakanishi T, Saito T, Aoki D, Mikami M. Surgically treated high-risk group cervical cancer in the era of the 2018 FIGO staging schema: A nationwide retrospective study. (in submission)
- 6) Seki T, Kojima A, Okame S, Yamaguchi S, Okamoto A, Tokunaga H, Nishio S, Takei Y, Yokoyama Y, Yoshida M, Teramoto N, Mikami Y, Shimada M, Kigawa J, Takehara K. Poor Treatment Outcomes of Locally Advanced Cervical Adenocarcinoma of Human Papilloma Virus Independent Type, Represented by Gastric Type Adenocarcinoma: A Multi-Center Retrospective Study (Sankai Gynecology Study Group). *Cancers (Basel).* 2023;15(6):1730. doi: 10.3390/cancers15061730.
- 7) Shimada M, Tokunaga H, Kigawa J, Yaegashi N. Impact of Histopathological Risk Factors on the Treatment of Stage IB-IIIB Uterine Cervical Cancer. *Tohoku J Exp Med.* 2020; 252(4):339-351. doi: 10.1620/tjem.252.339.
- 8) Shimada M, Tsuji K, Shigeta S, Nagai T, Watanabe Z, Tokunaga H, Kigawa J, Yaegashi N. Rethinking the significance of surgery for uterine cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022; 48(3):576-586. doi: 10.1111/jog.15112.
- 9) Hishinuma E, Shimada M, Matsukawa N, Li B, Motoike IN, Shigeta S, Tokunaga H, Saigusa D, Koshiha S, Yaegashi N. Identification of predictive biomarkers for diagnosis and radiation sensitivity of uterine cervical cancer by wide-targeted metabolomics. *J Obstet Gynaecol Res.* 2023 (in press)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Hishinuma E, Shimada M, Matsukawa N, Li B, Motoike IN, Shigeta S, Tokunaga H, Saigusa D, Koshiba S, Yaegashi N.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Identification of predictive biomarkers for diagnosis and radiation sensitivity of uterine cervical cancer by wide-targeted metabolomics.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Seki Toshiyuki, Kojima Atsumi, Okame Shinichi, Yamaguchi Satoshi, Okamoto Aikou, Tokunaga Hideki, Nishio Shin, Takei Yuji, Yokoyama Yoshihito, Yoshida Manabu, Teramoto Norihiro, Mikami Yoshiki, Shimada Muneaki, Kigawa Junzo, Takehara Kazuhiro	4. 巻 15(6)
2. 論文標題 Poor Treatment Outcomes of Locally Advanced Cervical Adenocarcinoma of Human Papilloma Virus Independent Type, Represented by Gastric Type Adenocarcinoma: A Multi-Center Retrospective Study (Sankai Gynecology Study Group)	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1730 ~ 1730
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers15061730	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Shibuya Yusuke, Shimada Muneaki, Tsuji Keita, Shigeta Shogo, Tanase Yasuhito, Matsuo Koji, Yamaguchi Satoshi, Kanao Hiroyuki, Saito Toshiaki, Mikami Mikio	4. 巻 52(11)
2. 論文標題 Prognostic factors of 2018 FIGO stage IB-IIA cervical cancer with absence of high/ intermediate surgical-pathological risk factors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1289 ~ 1296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyac125	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shigeta Shogo, Shimada Muneaki, Tsuji Keita, Nagai Tomoyuki, Tanase Yasuhito, Matsuo Koji, Kamiura Shoji, Iwata Takashi, Yokota Harushige, Mikami Mikio	4. 巻 27(9)
2. 論文標題 Risk assessment in the patients with uterine cervical cancer harboring intermediate risk factors after radical hysterectomy: a multicenter, retrospective analysis by the Japanese Gynecologic Oncology Group	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1507 ~ 1515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-022-02198-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimada Muneaki, Tsuji Keita, Shigeta Shogo, Nagai Tomoyuki, Watanabe Zen, Tokunaga Hideki, Kigawa Junzo, Yaegashi Nobuo	4. 巻 48(3)
2. 論文標題 Rethinking the significance of surgery for uterine cervical cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 576 ~ 586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.15112	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuji Keita, Shimada Muneaki, Takahashi Fumiaki, Tokunaga Hideki, Deura Imari, Yamaguchi Satoshi, Nakanishi Toru, Matsuo Koji, Yaegashi Nobuo, Mikami Mikio	4. 巻 26(8)
2. 論文標題 Clinico-pathological characteristics of patients with stage IB1?IB2 (FIGO 2018) uterine cervical cancer: a nationwide study in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1541 ~ 1552
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-021-01938-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimada M, Sato S, Shoji T, Nagao S, Tokunaga H, Sueoka K, Takehara K, Nakamura K, Yamaguchi S, Kigawa J.	4. 巻 26
2. 論文標題 Docetaxel and carboplatin chemotherapy for treating patients with stage IVB or recurrent non-squamous cell carcinoma of the uterine.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 1314 ~ 1321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-021-01903-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyahara Shuko, Tsuji Keita, Shimada Muneaki, Shibuya Yusuke, Shigeta Shogo, Nagai Tomoyuki, Umezawa Rei, Tokunaga Hideki, Jingu Keiichi, Yaegashi Nobuo	4. 巻 255(4)
2. 論文標題 The Impact of Histological Subtype on Survival Outcome of Patients with Stage IIB-IVA Cervical Cancer Who Received Definitive Radiotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 303 ~ 313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.255.303	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimada Muneaki, Tokunaga Hideki, Kigawa Junzo, Yaegashi Nobuo	4. 巻 252
2. 論文標題 Impact of Histopathological Risk Factors on the Treatment of Stage IB-IIB Uterine Cervical Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 339 ~ 351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.252.339	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuo Koji, Shimada Muneaki, Nakamura Keiichiro, Takei Yuji, Ushijima Kimio, Sumi Toshiyuki, Ohara Tatsuru, Yahata Hideaki, Mikami Mikio, Sugiyama Toru	4. 巻 45
2. 論文標題 Predictors for pathological parametrial invasion in clinical stage IIB cervical cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 1417 ~ 1424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejso.2019.02.019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kojima A, Shimada M, Mikami Y, Nagao S, Takeshima N, Sugiyama T, Teramoto N, Kiyokawa T, Kigawa J, Nishimura R, Sankai Gynecology Study Group (SGSG)	4. 巻 28(1)
2. 論文標題 Chemoresistance of gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix: a study of the Sankai Gynecology Study Group.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Gynecol Cancer	6. 最初と最後の頁 99 ~ 106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IGC.0000000000001145	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	徳永 英樹 (TOKUNAGA Hideki) (30595559)	東北大学・医学系研究科・准教授 (11301)	
研究分担者	北谷 和之 (KITATANI Kazuyuki) (40539235)	東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・講師 (11301)	
研究分担者	永井 智之 (NAGAI Tomoyuki) (00704298)	東北大学・医学系研究科・非常勤講師 (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------