

令和 2 年 7 月 6 日現在

機関番号：72602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11308

研究課題名(和文) 子宮体癌時系列検体を用いた黄体ホルモン治療抵抗性・再発を規定する遺伝子変異の同定

研究課題名(英文) Identification of the genetic alterations associate with resistance to progestin therapy for fertility-sparing treatment of endometrial cancer.

研究代表者

杉山 裕子 (SUGIYAMA, Yuko)

公益財団法人がん研究会・有明病院 細胞診断部・部長

研究者番号：80322634

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：子宮体癌の黄体ホルモン療法における治療感受性・抵抗性および再発を規定する因子を同定することを目的とし、黄体ホルモン療法が施行された時系列検体を用いて、臨床病理学的検討とマルチオミックス解析を施行した。黄体ホルモン療法施行88例を検討し、初回治療有効例は60例(68%)、無効例は28例(32%)であった。有効60例中、再発なしは29例(48%)、再発ありは31例(52%)であった。再発31例中、2回目以降の有効例は5例(16%)、無効例は26例(84%)であった。以上より黄体ホルモン療法は、初回は68%に効果があるが、52%で再発を認め、再発後の治療効果は16%と極端に低いことがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果、黄体ホルモン療法の対象になる類内膜癌はその全てがエストロゲン依存性の癌ではなく、抗エストロゲン効果を持つ黄体ホルモン療法のみでは限界があることが分子生物学的に示された。又、黄体ホルモン療法の時系列検体を用いた解析では、PTEN、CTNNB1、CHD4、ARID5Bの変異、又は、エストロゲン受容体ESR1の活性化変異の獲得が治療抵抗性となった時点で出現していた。以上より、妊孕性温存療法における治療層別化の必要性が示された。

研究成果の概要(英文)：Objective: We aimed to identify the genetic alterations associate with resistance to progestin therapy for fertility-sparing treatment of endometrial cancer. Methods: Patients with AEH or G1 without myometrial invasion or extrauterine lesions who underwent progestin therapy (oral MPA administration 400 - 600 mg/day) were enrolled. We conducted comprehensive integrated analyses of genomic data with clinicopathological features. Results: Complete response (CR) rates and stable or progressive disease (SDPD) in the initial treatment groups were 68% and 32%, respectively. In the initial treatment CR group, 52% patients recurred within 2-years. In the repeated treatment group, CR rates and SDPD rate were 16% and 84% respectively. In the time-course sample analyses, ESR1-activating mutations were indicated in progestin therapy resistance case.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：子宮体癌 黄体ホルモン療法 治療抵抗性 ゲノム解析

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

子宮体癌(以下体癌)は我が国において年間約 11,120 例の新規症例(婦人科腫瘍委員会 2017 年患者年報より)があり、乳癌同様、近年急増している癌である。組織学的に約 80%が類内膜癌で、エストロゲン依存性の癌であることが特徴の一つである。主な治療として子宮全摘術が標準治療として行われている。しかし、年齢階級別罹患率(がん対策情報センター)上、以前は閉経後に多い癌であったが、近年は 30 代より罹患数が増え、40 代より急増する癌に変わった。当院でも若年(39 才以下)体癌数は 2004 年 3 例(2.6%)であったが、2015 年 29 例(13.2%)と症例数上約 10 倍になり、このため、子宮を温存して挙児を希望する(妊孕性温存)患者が増えている。しかし、現状では、妊孕性温存療法として、抗エストロゲン効果を持つ黄体ホルモン療法のみが行われており、個別化治療は確立されていない。一方、乳癌では、性ホルモン受容体の発現等を指標とした、個別化治療が既に導入されている。また、乳癌における抗エストロゲン療法抵抗性の機序については、包括的ゲノム解析研究が行われており、その結果として、エストロゲン受容体 *ESR1* の活性化変異の獲得や、*PTEN* 欠損などの PI3 キナーゼ経路の活性化等が報告されている。異型内膜増殖症と体癌(類内膜癌)の黄体ホルモン療法の奏効率(CR+PR)は 86%と 75%であるが、再発率は 23%と 35%¹⁾で、無増悪期間の中央値は 35 ヶ月²⁾と短い。このため本来の目的である妊娠成立に至らない症例が 93%にも及ぶ²⁾。

このような背景のもと、体癌の妊孕性温存を目的とした、黄体ホルモン療法に対する治療抵抗性と再発を規定する因子を同定し、治療抵抗性にかかわる関連分子を標的とした新規治療法をみつけることで妊孕性温存効果を高めることは喫緊の課題である。

2. 研究の目的

本研究は、体癌における黄体ホルモン療法の治療感受性・抵抗性および再発を規定する因子を同定することを目的とする。

3. 研究の方法

黄体ホルモン療法が施行された体癌症例(異型内膜増殖症と類内膜癌G1)において、治療前及び治療後感受性または抵抗性となった組織検体と、再発した症例では、再発前後の組織検体を採取し、同一症例の経時的なマルチサンプリングによるゲノム・エピゲノム情報のマルチオミックス解析(エクソーム/メチローム/トランスクリプトーム解析)を行う。

各種倫理指針等を遵守した上で、本研究を遅滞なく実行する体制を構築し各種倫理指針を遵守するための手続きを取得した上で、以下の(1)-(4)の研究計画を設定する。

- (1) 時系列臨床検体・臨床病情報収集
- (2) 検体調製：マルチオミックス解析用の DNA/RNA 抽出
- (3) マルチオミックス(エクソーム/メチローム/トランスクリプトーム)解析
- (4) 情報解析・統合解析

4. 研究成果

(1) 2000 年から 2016 年の 17 年間に黄体ホルモン療法が施行され、治療終了後 2 年以上経過観察可能であった 88 例を検討した。表 1 に黄体ホルモン療法の適格基準と方法を示す。

(2) 臨床病理学的背景
 年齢：21-47 歳（中央値 35 歳）、経過観察期間：28-220 ヶ月（中央値 121 ヶ月）、結婚歴：既婚 62 例、未婚 26 例、病理診断：高分化型類内膜癌（G1）70 例、異型内膜増殖症 18 例、再発回数：1 回 23 例、2 回 7 例、3 回 1 例。

(3) 黄体ホルモン療法

(以下 MPA 療法)の効果により以下の 4 群に分類し時系列検体にて評価した。

- ① CR 群: 初回 MPA 療法にて病変が消失し、2 年以上再発なし。
- ② CR 再発群: 初回 MPA 療法にて病変が消失したが、2 年未満に再発あり。2 回目 MPA 療法にて病変が消失し、2 年以上再発なし。
- ③ CRPD 群: 初回 MPA 療法にて病変が消失したが、2 年未満に再発あり。2 回目 MPA 療法にて病変が不変又は増悪した。又は、2 回目 MPA 療法にて病変が消失したが、2 年未満に再発あり。
- ④ SDPD 群: 初回 MPA 療法にて病変が不変又は増悪した。

(CR: complete remission, PD: progressive disease, SD: stable disease)

図 1 に MPA 療法 88 症例の治療効果別経過を示す。

MPA 療法施行 88 例中、初回 MPA 療法の有効例は 60 例(68%)、初回 MPA 療法にて病変が不変又は増悪した無効例(SDPD 群)は 28 例(32%)であった。初回 MPA 療法有効 60 例中、2 年以上再発しなかった CR 群は 29 例(48%)であった。初回 MPA 療法にて病変が消失したが、2 年未満に再発を認めた症例は 31 例(52%)であった。この再発

した 31 例中、2 回目 MPA 療法にて病変が消失し、2 年以上再発を認めなかった CR 再発群は 5 例(16%)、2 回目 MPA 療法にて病変が不変又は増悪した。又は、2 回目 MPA 療法にて病変が消失したが、2 年未満に再発を認めた CRPD 群は 26 例(84%)であった。以上より MPA 療法は、初回は 68%に効果があるが、52%で再発を認め、再発後の治療効果が 2 年以上継続する率は 16%と極端に低いことがわかった。

表1. 黄体ホルモン療法の適格基準と方法

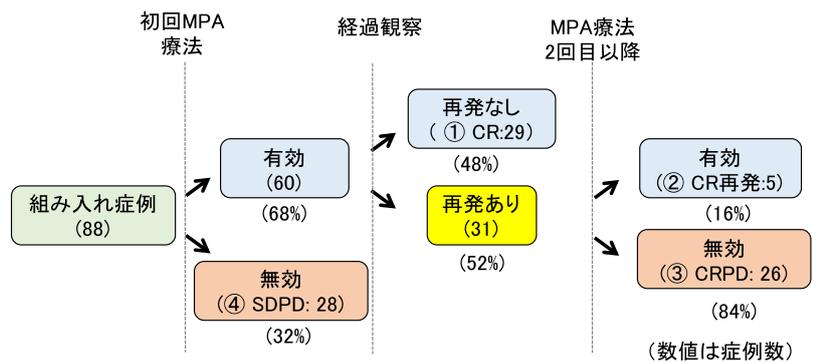
1. 適格基準

- CT及び骨盤のMRIで他臓器転移子宮外病変を認めず、子宮内膜に限局した体癌。
- 内膜全面搔爬術にて高分化型類内膜癌(G1)又は異型内膜増殖症(AEH)と診断されている。
- 黄体ホルモン禁忌例ではない。
- 妊孕性温存希望を有する。

2. 方法

- 黄体ホルモンとして、酢酸メドロキシプロゲステロン(medroxyprogesterone acetate; MPA) 400mg-600mg/日の内服投与24週間(6ヶ月)を基本とした。
- 治療中4週ごとの婦人科診察(内膜細胞診、経腔超音波検査による内膜評価)、黄体ホルモン療法有害事象確認(採血、血栓症確認)。12週ごとの内膜全面搔爬術による治療効果判定とCT, MRIによる病巣の評価。

図1. 黄体ホルモン(MPA)療法88症例の治療経過



- ① CR群: 初回MPA療法有効, 2年以上再発無し。
 - ② CR再発群: MPA療法有効, 2年未満に再発あり, 2回目MPA療法有効, 2年以上再発なし。
 - ③ CRPD群: MPA療法有効, 2年未満に再発あり, 2回目MPA療法無効又は有効後2年未満に再発あり
 - ④ SDPD群: 初回MPA療法無効
- (CR: complete remission, PD: progressive disease, SD: stable disease)

(4). 初回 MPA 療法有効例において、CR 群 8 例、初回は治療感受性であったが、再発し、再発後も治療感受性であった CR 再発群 5 例、再発後治療抵抗性となった CRPD 群 15 例、初回 MPA 療法無効であった SDPD 群 15 例の時系列検体によるエクソーム解析を施行した。一部の症例でメチロームとトランスクリプトーム解析も追加した。

(5). 抗エストロゲン効果を示す MPA 療法の対象になる類内膜癌は、その発癌過程で前癌病変とされる内膜増殖症を経てエストロゲンが関与して癌化するもの (group 1) と、エストロゲンが関与せず *de novo* に発生する癌 (group 2) の 2 種類が存在することを報告した³⁾ (図 2)。又、類内膜癌の約半数がエストロゲンが関与せず *de novo* に発生する癌であったことも報告した。

(6). MPA 療法の時系列検体を用いた解析では、図 3 に示すように

図 2. 腫瘍形性過程から考察した Group 1 (増殖症あり) と Group 2 (増殖症なし) の類内膜癌

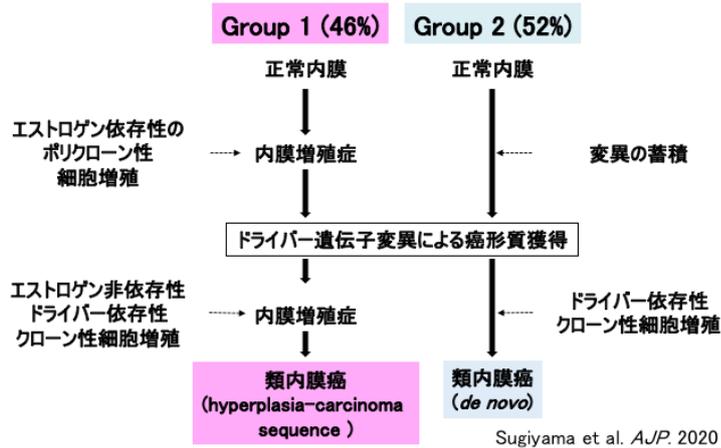


図 3. 再発 2 回 CRPD 症例 (CU076)

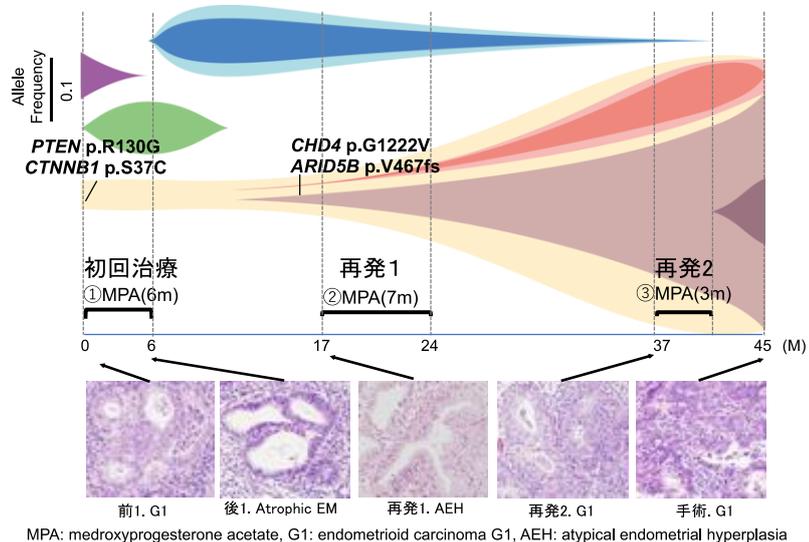


図 4. 再発 2 回 CRPD 症例 (EN587)

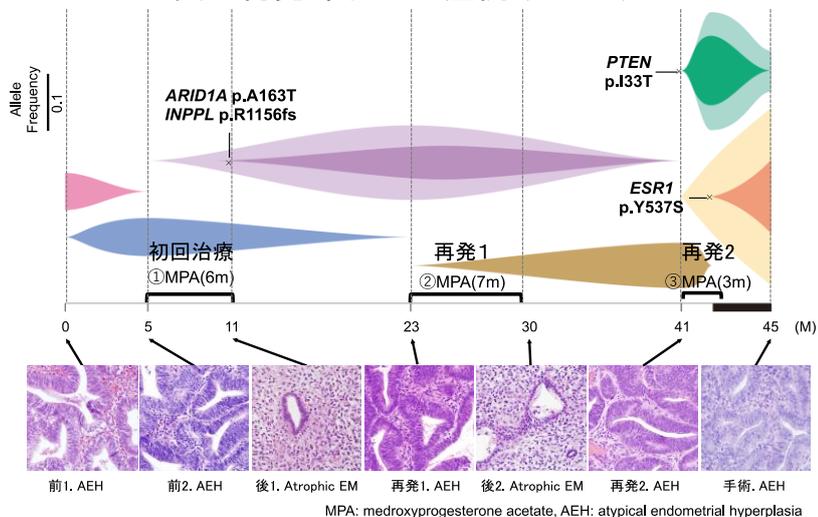


図 3 に示すように *PTEN*, *CTNNB1*, *CHD4*, *ARID5B* の変異等が治療抵抗性となった時点で出現した。又、図 4 に示すようにエストロゲン受容体 *ESR1* の活性化変異 (Y537S) の獲得が治療抵抗性となった時点で出現した。

以上より、MPA 療法の対象になる類内膜癌はその全てがエストロゲン依存性ではなく、抗エストロゲン効果を持つ黄体ホルモン療法のみでは限界があることが分子生物学的に示された。又、MPA 療法中に *ESR1* の活性化変異の獲得により耐性が生じることも確認された。本研究結果より、妊孕性温存療法における治療層別化の必要性が示された。

<引用文献>

- ① Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and Reproductive Outcomes with Progestin Therapy in Women with Endometrial Hyperplasia and Grade 1 Adenocarcinoma: A Systematic Review. *Gynecol Oncol.* 2012; 125(2): 477-82.
- ② Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, et al. Fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 2798–2803.
- ③ Sugiyama Y, Gotoh O, Fukui N, Tanaka N, Hasumi K, Takazawa Y, Noda T, Mori S. Two Distinct Tumorigenic Processes in Endometrial Endometrioid Adenocarcinoma. *Am J Pathol.* 2020; 190(1): 234-251.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sugiyama Y, Gotoh O, Fukui N, Tanaka N, Hasumi K, Takazawa Y, Noda T, Mori S.	4. 巻 190
2. 論文標題 Two distinct tumorigenic processes in endometrial endometrioid adenocarcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am J Pathol.	6. 最初と最後の頁 234-251
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajpath.2019.09.022	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 Nomura Hidetaka, Sugiyama Yuko, Tanigawa Terumi, Matoda Maki, Okamoto Sanshiro, Omatsu Kohei, Kanao Hiroyuki, Kato Kazuyoshi, Utsugi Kuniko, Takeshima Nobuhiro	4. 巻 48
2. 論文標題 Maintenance hormonal therapy after treatment with medroxyprogesterone acetate for patients with atypical polypoid adenomyoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 255 ~ 258
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jjco/hyx193	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4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Mori S, Sugiyama Y, Gotoh O, Hasumi K, Takazawa Y, Motoyama T, Noda T.
2. 発表標題 Two distinct tumorigenic processes of endometrial endometrioid carcinoma.
3. 学会等名 11th AACR-JCA Joint Conference（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉山裕子, 荷見勝彦, 野村秀高, 的田真紀, 岡本三四郎, 尾松公平, 温泉川真由, 宇津木久仁子, 金尾祐之, 竹島信宏
2. 発表標題 子宮体癌の組織発生からみた2種類の類内膜癌(Two distinct tumorigenic processes of endometrial endometrioid carcinoma)
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sugiyama Y, Gotoh O, Hasumi K, Takazawa Y, Noda T, Mori S.
2. 発表標題 Two distinct tumorigenic processes of endometrial endometrioid carcinoma
3. 学会等名 The 77rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sugiyama Y, Gotoh O, Hasumi K, Takazawa Y, Noda T, Mori i.
2. 発表標題 Two distinct tumorigenic processes of endometrial endometrioid adenocarcinoma.
3. 学会等名 The 76rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association: 2017.Sep.28. PACIFICO YOKOHAMA (神奈川県・横浜市)
4. 発表年 2017年

〔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	森 誠一 (MORI Seiichi) (10334814)	公益財団法人がん研究会・がんプレシジョン医療研究センター 次世代がん研究シーズ育成プロジェクト・プロジェクトリーダー (72602)	
研究分担者	高澤 豊 (TAKAZAWA Yutaka) (50313151)	公益財団法人がん研究会・がん研究所 病理部・研究員 (72602)	
研究分担者	野村 秀高 (NOMURA Hidetaka) (60408549)	公益財団法人がん研究会・有明病院 婦人科・医長 (72602)	

