

令和 3 年 5 月 23 日現在

機関番号：72602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07338

研究課題名(和文) 子宮・卵巣癌肉腫の悪性度・予後に寄与するがん免疫微小環境の解析

研究課題名(英文) Immunogenomic landscape of gynecologic carcinosarcoma

研究代表者

森 誠一 (Mori, Seiichi)

公益財団法人がん研究会・がんプレジ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

研究者番号：10334814

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：婦人科癌肉腫は、予後不良の希少癌である。癌肉腫には4つの分子型(POLE, MSI, CNH, および CNL)が存在し、種々の臨床病理パラメータと相関するが、免疫微小環境の役割は不明であった。RNA-seqにより、POLEとMSIのハイパーミューテーターでは、M1マクロファージ、形質細胞、CD8陽性T細胞が増加し、一方で、CNHとCNLという非ハイパーミューテーターでは、M2マクロファージが増加していた。T細胞の複雑性は無増悪生存期間の延長の独立した予後因子であった。分取解析で、癌腫と肉腫は、癌細胞の変異は共有しているのに、T細胞レパトワはほとんど共有していなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非常に予後の悪い、婦人科癌肉腫がなぜ予後が悪いのか、マルチオミックス情報を取得して、免疫微小環境について検索した。我々の研究により、再発しやすい癌肉腫と再発しにくい癌肉腫の免疫学的な特徴を明らかにした。我々の研究は、一部の癌肉腫に対して有効な治療法を見つけることに貢献できるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Gynecological carcinosarcoma (CS) is a rare, biphasic tumor comprising epithelial and mesenchymal elements, and exhibits more aggressive clinical features. Four molecular subtypes of CS were recently established (POLE, MSI, CNH, and CNL) and shown to be associated with multiple clinicopathological parameters. However, the role of the immune microenvironment in CS remains unclear. Relying on estimations of tumor-infiltrating cell types from RNA-seq data, POLE and MSI tumors showed an enrichment of M1 macrophages, plasma cells and CD8+ T cells, whereas CNH and CNL tumors had high levels of M2 macrophages. T-cell heterogeneity was independently correlated with prolonged progression-free survival. Differential analysis of carcinoma and sarcoma elements identified many shared mutations but there was little overlap in the T-cell receptor repertoire between the two elements.

研究分野：がんゲノム学

キーワード：婦人科癌肉腫 ゲノム情報 免疫微小環境 T細胞受容体レパトワ

1. 研究開始当初の背景

子宮または卵巣に発生する癌肉腫は、癌腫成分と肉腫成分の両方を有する、大変予後不良で、かつ罹患者数の少ない希少癌である。その希少性ゆえにコホートサイズを確保することが難しく、治療法開発につながる研究は十分に行われていない。申請者らは、142 検体の癌肉腫の、主としてターゲットリシーケンス解析によるゲノムプロファイリングを行い、癌肉腫を悪性度および予後が大きく異なる4分子型 (POLE, MSI, CNH, および CNL) に分類できること、それぞれの分子型は背景として DNA 修復経路遺伝子異常を有していることを見出し、それらが患者の予後を含む種々の臨床病理パラメータと相関することを示した。

近年の腫瘍免疫学の急速な発達により、様々ながん種について、治療抵抗性や転移・再発における、T 細胞を含む種々の免疫細胞の種類、数や機能などががん免疫微小環境の重要性が明らかになってきたが、癌肉腫におけるそれらの寄与は不明であった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、子宮および卵巣癌肉腫の悪性度・予後に寄与するがん免疫微小環境を明らかにすることである。本研究では、癌肉腫の免疫微小環境を解析することにより、癌肉腫の悪性度を抑制し、予後を改善するような新たな治療戦略の開発を目指した (図 1)。

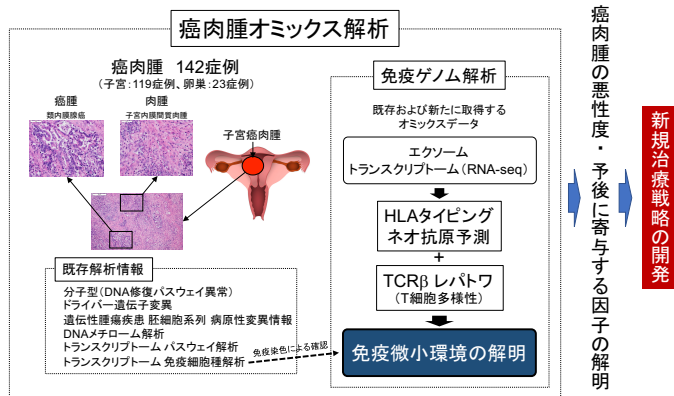


図 1: 本研究計画の目的・研究内容

悪性度が高く予後不良である癌肉腫の新規治療戦略を開発することを目指し、既存の解析結果・データを生かしながら、免疫ゲノム解析を行い、癌肉腫における免疫微小環境を解析した。

3. 研究の方法

全エクソン解析結果から腫瘍変異バーデン・予測ネオ抗原数を算出した。RNA-seq による免疫細胞プロファイリング、微小環境遺伝子によるサブタイピング、T 細胞レパトワアッセイを用いて、癌肉腫検体の免疫微小環境解析を行なった。癌腫と肉腫成分についてもそれぞれ解析した。

4. 研究成果

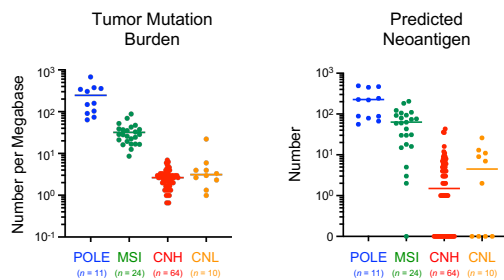


図 2: 腫瘍変異バーデン

各分子型における腫瘍変異バーデンと予測ネオ抗原数: ハイパーミューテーターである POLE, MSI ではいずれも非常に多かった。

全エクソン解析結果から腫瘍変異バーデンと予測ネオ抗原数を算出したところ、ハイパーミューテーターである POLE, MSI で高値を示した (図 2)。

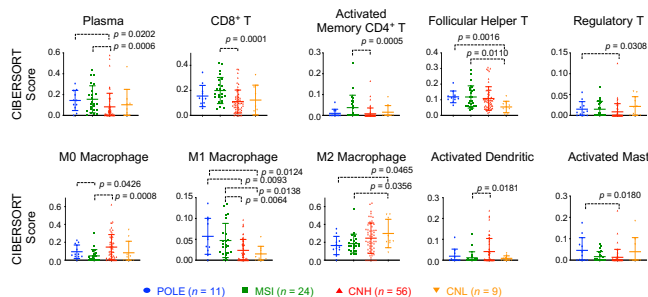


図 3: 分子型ごとの腫瘍浸潤免疫細胞

RNA-seq の発現データから各分子型における腫瘍浸潤免疫細胞を類推した。

RNA-seq により免疫浸潤細胞を推定した結果、POLE と MSI のハイパーミューテーターでは、M1 マクロファージ、形質細胞、CD8 陽性 T 細胞が増加し、一方で、CNH と CNL という非ハイパーミューテーターでは、M2 マクロファージが増加していることが分かった (図 3)。

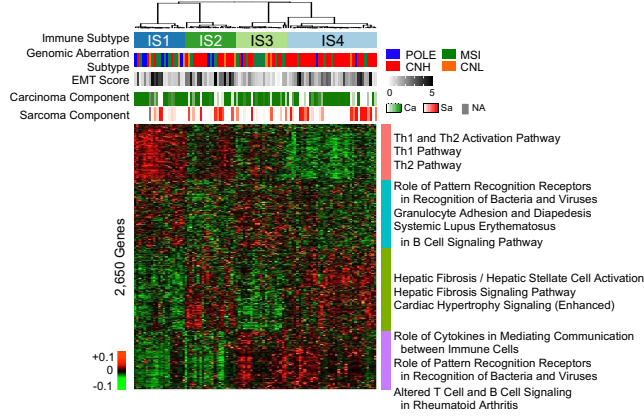


図 4：免疫サブタイプ

非腫瘍細胞で発現している免疫関連遺伝子の発現データを用いてコンセンサスクラスタリングを行い、4つの免疫関連分子型を同定した。ゲノム異常プロファイリングによる分子型とは異なるパターンを示した。

免疫関連非癌細胞遺伝子の発現解析により、特に CNH サブタイプにおいて、患者予後と関連するサブグループの存在が明らかとなった (図 4)。

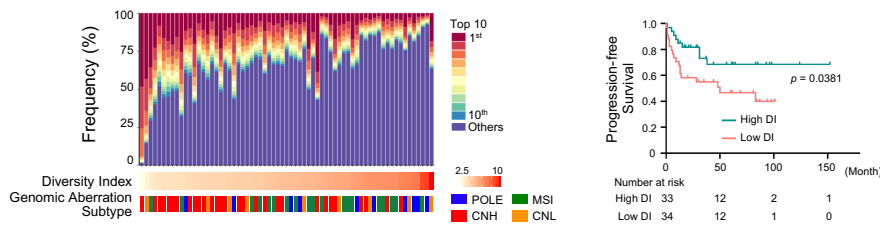


図 5：T 細胞受容体レパトワ

T 細胞受容体レパトワを解析し、その複雑性を解析した。ハイパーミューテーターでは浸潤している T 細胞の複雑性を示す Diversity Index (DI) が高かった。DI 値は無増悪生存と相関した。

T 細胞の複雑性は無増悪生存期間の延長の独立した予後因子であった (図 5)。

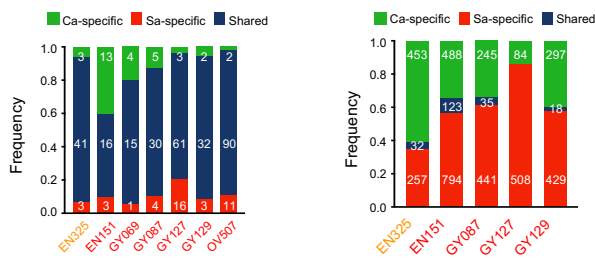


図 6：癌腫成分と肉腫成分における体細胞変異 (左) と T 細胞受容体レパトワ (右) の共通性

レーザー捕捉微小切除により、癌腫成分と肉腫成分を分取し、体細胞変異と T 細胞受容体レパトワの共通性を解析した。

分取解析で、癌腫と肉腫は、癌細胞の変異は共有しているのに、T 細胞レパトワはほとんど共有していないことが分かった (図 6)。

結論：腫瘍の免疫微小環境解析は、婦人科癌肉腫の層別化における臨床的有用性を示した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Gotoh O, Sugiyama Y, Takazawa Y, Kato K, Tanaka N, Omatsu K, Takeshima N, Nomura H, Hasegawa K, Fujiwara K, Taki M, Matsumura N, Noda T, Mori S.	4. 巻 10
2. 論文標題 Clinically relevant molecular subtypes and genomic alteration-independent differentiation in gynecologic carcinosarcoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 4965
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-12985-x.	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 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
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 Tanaka N, Takahara A, Hagio T, Nishiko R, Kanayama J, Gotoh O, Mori S.	4. 巻 15
2. 論文標題 Sequencing artifacts derived from a library preparation method using enzymatic fragmentation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0227427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0227427.	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 Ogura A, Akiyoshi T, Yamamoto N, Kawachi H, Ishikawa Y, Mori S, Oba K, Nagino M, Fukunaga Y, Ueno M.	4. 巻 91
2. 論文標題 Pattern of programmed cell death-ligand 1 expression and CD8-positive T-cell infiltration before and after chemoradiotherapy in rectal cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Cancer	6. 最初と最後の頁 11-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejca.2017.12.005.	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 Dobashi A, Togashi Y, Tanaka N, Yokoyama M, Tsuyama N, Baba S, Mori S, Hatake K, Yamaguchi T, Noda T, Takeuchi K.	4. 巻 9
2. 論文標題 TP53 and OSBPL10 alterations in diffuse large B-cell lymphoma: prognostic markers identified via exome analysis of cases with extreme prognosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 19555-19568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24656.	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 Takashima K, Maru Y, Mori S, Mano H, Noda T, Muto K.	4. 巻 19
2. 論文標題 Ethical concerns on sharing genomic data including patients' family members.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Med Ethics.	6. 最初と最後の頁 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12910-018-0310-5.	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 Yoshida Reiko, Hagio Taichi, Kaneyasu Tomoko, Gotoh Osamu, Osako Tomo, Tanaka Norio, Amino Sayuri, Yaguchi Noriko, Nakashima Eri, Kitagawa Dai, Ueno Takayuki, Ohno Shinji, Nakajima Takeshi, Nakamura Seigo, Miki Yoshio, Hirota Toru, Takahashi Shunji, Matsuura Masaaki, Noda Tetsuo, Mori Seiichi	4. 巻 112
2. 論文標題 Pathogenicity assessment of variants for breast cancer susceptibility genes based on BRCAness of tumor sample	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1310 ~ 1319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14803	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 Gotoh Osamu, Kiyotani Kazuma, Chiba Tomohiro, Sugiyama Yuko, Takazawa Yutaka, Nemoto Kensaku, Kato Kazuyoshi, Tanaka Norio, Nomura Hidetaka, Hasegawa Kosei, Fujiwara Keiichi, Takamatsu Shiro, Matsumura Noriomi, Noda Tetsuo, Mori Seiichi	4. 巻 160
2. 論文標題 Immunogenomic landscape of gynecologic carcinosarcoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 547 ~ 556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygyno.2020.11.030	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 Imamura Yu, Toihata Tasuku, Haraguchi Ikumi, Ogata Yoko, Takamatsu Manabu, Kuchiba Aya, Tanaka Norio, Gotoh Osamu, Mori Seiichi, et al.	4. 巻 148
2. 論文標題 Immunogenic characteristics of microsatellite instability low esophagogastric junction adenocarcinoma based on clinicopathological, molecular, immunological and survival analyses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1260 ~ 1275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.33322	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 Kaneyasu Tomoko, Mori Seiichi, et al.	4. 巻 6
2. 論文標題 Prevalence of disease-causing genes in Japanese patients with BRCA1/2-wildtype hereditary breast and ovarian cancer syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 npj Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 25 ~ 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41523-020-0163-1	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 Akiyoshi Takashi, Gotoh Osamu, Tanaka Norio, Kiyotani Kazuma, Yamamoto Noriko, Ueno Masashi, Fukunaga Yosuke, Mori Seiichi	4. 巻 70
2. 論文標題 T-cell complexity and density are associated with sensitivity to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 509 ~ 518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-020-02705-6	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 Akiyoshi T, Tanaka N, Kiyotani K, Gotoh O, Yamamoto N, Oba K, Fukunaga Y, Ueno M, Mori S	4. 巻 106
2. 論文標題 Immunogenomic profiles associated with response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Surgery	6. 最初と最後の頁 1381 ~ 1392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bjs.11179	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 Tomonaga Tetsuro, Akiyoshi Takashi, Yamamoto Noriko, Taguchi Senzo, Mori Seiichi, Nagasaki Toshiya, Fukunaga Yosuke, Ueno Masashi	4. 巻 14
2. 論文標題 Clinical significance of soluble programmed cell death-1 and soluble programmed cell death-ligand 1 in patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 978 ~ 978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0212978	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 Ogura Atsushi, Akiyoshi Takashi, Yamamoto Noriko, Kawachi Hiroshi, Ishikawa Yuichi, Mori Seiichi, Oba Koji, Nagino Masato, Fukunaga Yosuke, Ueno Masashi	4. 巻 91
2. 論文標題 Pattern of programmed cell death-ligand 1 expression and CD8-positive T-cell infiltration before and after chemoradiotherapy in rectal cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 11 ~ 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejca.2017.12.005	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	清谷 一馬  (Kiyotani Kazuma)  (30433642)	公益財団法人がん研究会・がんプレジジョン医療研究センター 免疫ゲノム医療開発プロジェクト・主任研究員   (72602)	

#### 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
---------	---------