

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09662

研究課題名（和文）クリニカルシーケンスが拓く婦人科がんゲノム医療実装を目的とした基盤研究

研究課題名（英文）Basic research about future Implementation of precision medicine for gynecological malignancies

研究代表者

谷川 道洋（Tanikawa, Michihiro）

東京大学・医学部附属病院・届出研究員

研究者番号：70706944

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、がんゲノム医療の更なる実装化に向けた基盤研究の確立を目的とした。まず、PARP阻害剤の治療標的になる相同組換え修復経路の基礎的研究を行ない、新規の相同組換え修復因子であるMED1に着目し、MED1の相同組換え修復経路における役割を解明、R-loop processingという新規機能への解明を行い論文報告をした。また、バイオマーカーに基づく薬剤治療の感受性評価を行うために婦人科がんにおける患者由来オルガノイド安定培養系の確立をし、稀少がんである子宮頸部小細胞癌においてオルガノイド・オルガノイド由来ゼノグラフトを樹立し、薬剤感受性評価の系を確立した。上記の成果で論文報告を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、新規がんドライバーであるmRNAプロセッシング経路が従来の役割では治療標的とすることが困難であるが、その機能失活が相同組み換え修復異常という治療標的につながりうることを明らかにした。また、オルガノイドをベースとした患者由来モデルの樹立は、リアルワールドで多数検出される治療標的バリエーションに対する標的治療の効果を、患者投与前に病原性・薬剤感受性の観点から評価する事を可能とする最適モデルで、今後ゲノム医療において重要な役割を担うことが期待される。本研究は、がんゲノム医療時代におけるWet/Dry解析の協働により新たな治療法の開発や婦人科がん生物学全容解明への具体的道筋を示す研究といえる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to establish basic research for further implementation of cancer genome medicine. First, we conducted basic research on the homologous recombination repair pathway, which is the therapeutic target of PARP inhibitors. We focused on MED1, a novel homologous recombination repair factor, and elucidated the role of MED1 in the homologous recombination repair pathway and its novel function of R-loop processing, which we reported in the paper. We also established a stable culture system for patient-derived organoids in gynecological malignancies to evaluate drug sensitivity based on biomarkers, and established a system to evaluate drug sensitivity by establishing organoid- and organoid-derived xenografts in small cell carcinoma of the cervix.

研究分野：がんゲノム医療 婦人科悪性腫瘍

キーワード：がんゲノム医療 婦人科悪性腫瘍 相同組み換え修復 患者由来モデル オルガノイド

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

次世代シーケンサーによる大規模がんゲノムシーケンス研究の時代を経て、シーケンス技術の一般化・低コスト化によりがん診療は大きく変貌を遂げた。がん臨床検体において、数十から数百のがん関連遺伝子を次世代シーケンサーにより短時間で解析して治療標的を探索する「がんゲノムプロファイリング検査」いわゆるクリニカルシーケンスが臨床導入された。東京大学医学部附属病院は、464 遺伝子の DNA パネルと 463 遺伝子の RNA パネルにより網羅的にがんの体細胞変異・融合転写産物を検出できる Todai OncoPanel;TOP を独自開発し、2017 年 2 月からの研究期間を経て、2018 年 9 月より先進医療 B で運用を開始した。ホルマリン固定パラフィン切片(FFPE)から DNA/RNA を抽出し、末梢血単核球と比較して、患者固有の遺伝子多型を除外した体細胞変異ならびに異常転写産物を検出する。既に固形腫瘍 400 例以上に施行され、本申請者も約 120 例の婦人科がんの解析を経験した。婦人科領域におけるがんゲノム医療への期待は大きく、多数の婦人科がんが提出された。また、標準治療の選択肢が少ない子宮肉腫や稀少組織型の癌腫等も多数提出されており、臨床検体の解析により新規の融合遺伝子等のドライバー変異や治療標的の変異を同定して発がんメカニズムの解明を行うのみでなく、今後は患者由来がんモデルを確立することにより新規治療法を開発することも期待される。

### 2. 研究の目的

本研究課題ではがんゲノムプロファイリング検査の婦人科悪性腫瘍診療における実装化を目的とする。TOP を使用して、婦人科領域での特性や課題を解決し、婦人科悪性腫瘍診療に最適な検査の開発、特に HBOC や Lynch 等遺伝性腫瘍関連遺伝子の生殖細胞系列変異の病原性の解析システム、病的意義不明なドライバー遺伝子変異の評価系の確立や薬剤感受性を評価するシステムの開発を行い、より効率的で有用な情報を返却する態勢を確立することを目的とする。直接的に治療標的になる体細胞バリエーションでも病的意義不明バリエーションを治療標的にするフローを確立する。また稀少がんを積極的に登録してそのがん原性を明らかにすること、また患者由来モデルの確立により診断バイオマーカー・新規治療開発も目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究課題では、発がんへの寄与がデータベース上不明な体細胞変異に関して、変異体作成・遺伝子導入後の細胞増殖能の評価や薬剤感受性実験の系を確立して機能解析を行なった。TOP で既に解析済みの婦人科悪性腫瘍症例で同定され、阻害剤が既に開発されている経路の体細胞変異で、データベース上頻度が低く病的意義不明の扱いになっている変異のがん化能を評価した。EGFR・PI3K-AKT 経路・ERBB2・BRAF・FGFR 等で VUS の扱いとなる変異体の体細胞変異体のレトロウィルスベクターの作成し、細胞株に導入し、増殖能や阻害剤による薬剤感受能を評価した。また、相同組み換え修復経路に着目して、クリニカルシーケンスで高頻度にバリエーションが検出されるスプライシング経路に着目して、スプライシング因子の相同組み換え修復経路での機能を解析した。稀少がんに対しては子宮頸部小細胞癌に着目した。クリニカルシーケンスで検出されるような一般的なドライバー変異解析に加えて、全エクソン・全ゲノムシーケンス・RNA-Seq 等を個別の症例において適宜行うことにより、ドライバー変異や治療標的になりうる体細胞変異の検索を行う。また既存薬剤の感受性を評価するためにオルガノイド作成やオルガノイド由来ゼノグラフモデルを樹立した。

### 4. 研究成果

1 つ目の研究、PARP 阻害剤の治療標的になる相同組換え修復経路の基礎的研究においては、新

規の相同組換え修復因子として同定した MED1 に着目し、MED1 の相同組換え修復経路における役割を解明、MED1 を含めたメディエーター複合体の異常が PARP 阻害剤の治療標的になる可能性、MED1 における R-loop processing という新規機能への解明を行い論文報告をした。

2 つ目の研究としては、バイオマーカーに基づく薬剤治療の感受性評価を行うために婦人科がんにおける患者由来オルガノイド安定培養系の確立をした。稀少がんである子宮頸部小細胞癌においてオルガノイドを樹立し、患者組織検体・樹立オルガノイドの全エクソン解析により actionable 変異の同定、RNA-seq により HPV インテグレーションサイトの同定及び周辺がん遺伝子の活性化評価を行った。オルガノイドを用いた薬剤感受性の評価、オルガノイド由来ゼノグラフトを用いた薬剤感受性評価の系を確立した。上記の成果で論文報告を行った。3 つめの研究として、MAP2K の体細胞バリエーションの病的意義不明のバリエーションの評価系を確立して、論文報告を行なった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yoshimoto Daisuke, Taguchi Ayumi, Tanikawa Michihiro, Sone Kenbun, Shimo Tatsunori, Tsuruga Tetsushi, Oda Katsutoshi, Osuga Yutaka	4. 巻 -
2. 論文標題 Recurrent cervical cancer with PD L1 amplification treated with nivolumab: A case enrolled in the BELIEVE trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	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） 10.1111/jog.15240	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 Taguchi Ayumi, Rokutan Hirofumi, Oda Katsutoshi, Tanikawa Michihiro, Tanimoto Saki, Sone Kenbun, Mori Mayuyo, Tsuruga Tetsushi, Kohsaka Shinji, Tatsuno Kenji, Shinozaki-Ushiku Aya, Miyagawa Kiyoshi, Mano Hiroyuki, Aburatani Hiroyuki, Ushiku Tetsuo, Osuga Yutaka	4. 巻 15
2. 論文標題 Genetic diagnosis of pseudomyxoma peritonei originating from mucinous borderline tumor inside an ovarian teratoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Medical Genomics	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） 10.1186/s12920-022-01188-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 Inoue Futaba, Sone Kenbun, Toyohara Yusuke, Tanimoto Saki, Takahashi Yu, Kusakabe Misako, Kukita Asako, Honjoh Harunori, Nishijima Akira, Taguchi Ayumi, Miyamoto Yuichiro, Tanikawa Michihiro, Iriyama Takayuki, Uchino Mayuyo-mori, Tsuruga Tetsushi, Wada-Hiraike Osamu, Oda Katsutoshi, Osuga Yutaka	4. 巻 601
2. 論文標題 Histone arginine methyltransferase CARM1 selective inhibitor TP-064 induces apoptosis in endometrial cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 123 ~ 128
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2022.02.086	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 Takahashi Yu, Sone Kenbun, Noda Katsuhiko, Toyohara Yusuke, Inoue Futaba, Kukita Asako, Taguchi Ayumi, Tanikawa Michihiro, Tsuruga Tetsushi, Iriyama Takayuki, Nagasaka Kazunori, Matsumoto Yoko, Hirota Yasushi, Hiraike-Wada Osamu, Oda Katsutoshi, Maruyama Masanori, Osuga Yutaka, Fujii Tomoyuki	4. 巻 16
2. 論文標題 Automated system for diagnosing endometrial cancer by adopting deep-learning technology in hysteroscopy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	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） 10.1371/journal.pone.0248526	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 Tanikawa M	4. 巻 Feb;48(2)
2. 論文標題 Current Status and Issues of Genome Medicine in Gynecological Oncology	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gan To Kagaku Ryoho	6. 最初と最後の頁 195-199.
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 Yamaguchi Kohei, Matsumoto Yoko, Suzuki Ryo, Nishida Haruka, Omata Daiki, Inaba Hirofumi, Kukita Asako, Tanikawa Michihiro, Sone Kenbun, Oda Katsutoshi, Osuga Yutaka, Maruyama Kazuo, Fujii Tomoyuki	4. 巻 on line
2. 論文標題 Enhanced antitumor activity of combined lipid bubble ultrasound and anticancer drugs in gynecological cervical cancers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 on line
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14907	査読の有無 無
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 Kawata Akira, Taguchi Ayumi, Baba Satoshi, Miyamoto Yuichiro, Tanikawa Michihiro, Sone Kenbun, Tsuruga Tetsushi, Mori Mayuyo, Oda Katsutoshi, Kawana Kei, Osuga Yutaka, Fujii Tomoyuki	4. 巻 26
2. 論文標題 A low preoperative albumin-to-globulin ratio is a negative prognostic factor in patients with surgically treated cervical cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 980~985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-021-01861-8	査読の有無 無
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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 城之内友梨 谷川道洋 西島明 織田克利 河田啓 田口歩 江口聡子 宮本雄一郎 曾根献文 鶴賀哲史 森繭代 牛久綾 大須賀穰
2. 発表標題 産婦人科領域におけるがんゲノムプロファイリング検査の有効性と課題
3. 学会等名 第59回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 日下部美佐子 谷川道洋
2. 発表標題 婦人科悪性腫瘍の クリニカルシーケンスで遭遇する 生殖細胞系列変異への対応
3. 学会等名 癌治療学会
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------