

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：32644

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K16425

研究課題名（和文）子宮頸部腺癌における個別化医療の探索

研究課題名（英文）Molecular profiling for precision medicine in cervical cancer

研究代表者

町田 弘子（Machida, Hiroko）

東海大学・医学部・助教

研究者番号：40803507

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）：本研究は日本の単一施設で子宮頸癌患者を対象に、次世代シーケンスを使用し腫瘍の molecular profiling を施行した。特に子宮頸部腺癌における、がん関連遺伝子の変化の頻度を調査したところ、子宮頸部腺癌は、扁平上皮癌と異なる生物学的特徴を持つことがわかった。また、アメリカのTCGAデータと比較すると、日本人の子宮頸癌における生物学的特徴は異なることもわかった。我々のデータは、ROS1, EGFR, ALK 遺伝子を対象とした分子標的薬が、特定の子宮頸部腺癌で治療選択肢になる可能性を示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、ROS1 阻害薬であるクリゾチニブ、エヌトレクチニブなどの分子標的薬が、ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌には保険適用となっている。これらの薬剤は ROS1 融合遺伝子陽性の腫瘍に効果を示す可能性があると期待されており、予後不良な子宮頸部腺癌とくに Type2 の頸部腺癌で有効となる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：This NGS-based molecular profiling (a single center, observation study in Japan) investigated the frequency of alterations in cancer-related genes in a Japanese cohort of cervical cancer. Our data suggests the frequent alterations in ROS1, EGFR, and ALK genes in cervical adenocarcinoma, may provided epigenetic therapeutic strategies for the treatment in certain cervical cancer patients.

研究分野：外科系臨床医学・産婦人科

キーワード：子宮頸癌 分子標的薬 ゲノム解析 腺癌 ROS1 次世代シーケンス EGFR ALK

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

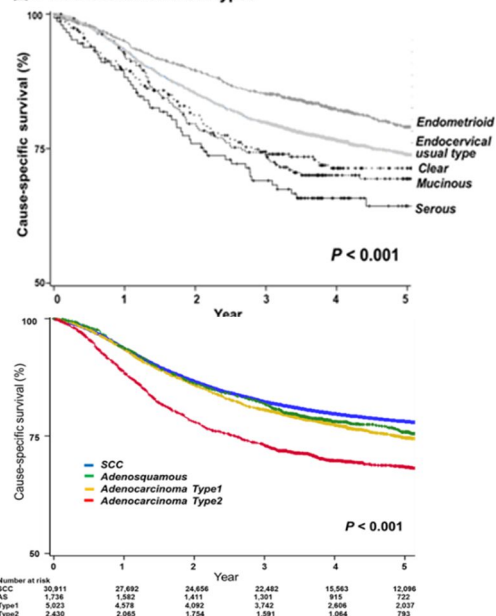
本邦の子宮頸がんは、2020年に年間10,900人の罹患が推定され、40歳未満の若年女性では2番目に罹患の多い癌である。

日本では、ワクチン接種と検診率の低迷が続いているため、先進国とは逆行して子宮頸がんは著明に増加している。

なかでも子宮頸部腺癌は、健診での早期発見が難しく、既存の標準治療や放射線療法に感受性が低い予後不良な癌である。そのため分子標的薬などの新規薬剤の開発が期待される。

これまでに日本産科婦人科学会悪性腫瘍登録データベースを使用した我々の先行研究では、子宮頸部腺癌には様々なサブタイプが存在し、その生存予後は異なることがわかった。生命予後によってサブタイプを2つに分けた場合、Type1:通常型内頸部腺癌、類内膜癌とType2:粘液性癌、明細胞癌、漿液性癌に分類され、その疫学的な腫瘍特性が異なることがわかった。(Cancers. 2020;15;12(5):1251)

図2 Adenocarcinoma subtypes



2. 研究の目的

そこで本研究では、子宮頸部腺癌を対象に、生物学的特徴を明らかにすること目的として、ゲノム解析によって得られた特徴をもとに分子標的薬のターゲットとなる遺伝子を探索することとした。

3. 研究の方法

研究期間中に当院で初回治療を行った子宮頸癌症例から49検体を得た。治療開始前の検体組織(新鮮凍結標本)より腫瘍DNAを抽出した。腫瘍細胞に発現している遺伝子異常をBCAR4、CD274、PDCD1LG2、KRAS、ARID1A、PTEN、ALK、EGFR、ROS1、BRAF、PIK3CA、EP300、FBXW7、SHKBP1、TGFBP2、TGFBP2、SMAD4、ERBB3、ERBB2、KLF5遺伝子をカバーするパネルを次世代シーケンサーを使用してゲノムシーケンスの測定・解析を行った。Control cohortとして、TCGA databaseより得られた子宮頸癌133検体と比較した。

Oncogenecityと発現性は、OncoPrint と Chrovis にある database で定義した。研究計画は、倫理委員会の承認のもとすべての患者からインフォームドコンセントが得られた。

4. 研究成果

Study cohort は、すべて日本人で、患者の年齢の中央値は45歳と、TCGA cohort に比べ若年性がある。また、比較的近年の Data であった。腺癌組織型のサブタイプは、type1が多い。

Table 1. Demographic profile of the two cohorts.

Characteristics	Study cohort n=49	TCGA cohort n=133	P-value
No. of patients			
Age (years)	45.8 (40.2-53.1)	51.0 (41.5-61.0)	0.001
<40	11 (22.4%)	30 (22.6%)	
40-49	23 (46.9%)	28 (21.1%)	
≥50	15 (30.6%)	75 (56.4%)	
Ethnicity			<0.001
Asian	49 (100%)	4 (3.0%)	
White	0	68 (51.1%)	
Black	0	38 (28.6%)	
Others	0	23 (17.3%)	
Year of diagnosis			<0.001
<2010	0	46 (34.8%)	
≥2010	49 (100%)	86 (65.2%)	
FIGO 2018 stage *			0.73
I	21 (42.9%)	55 (42.3%)	
II	9 (18.4%)	33 (25.4%)	
III	16 (32.7%)	34 (26.2%)	
IV	3 (6.1%)	8 (6.2%)	
Histology			0.001
SCC	27 (55.1%)	109 (82.0%)	
Type 1 AC	14 (28.6%)	16 (12.0%)	
Type 2 AC	8 (16.3%)	8 (6.0%)	

Data are shown as number (percent per column) or median (interquartile range). Abbreviations: No. number; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; SCC, squamous cell carcinoma; AC, adenocarcinoma; and TCGA, The Cancer Genome Atlas. *3 cases are missing

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

本研究の子宮頸癌腫瘍細胞の遺伝子変異プロファイルを見ると TCGA data の sample と比較して ROS1, EGFR, EP300, ALK, TGFBR2, ERBB2 の発現数が特に高い (Figure 1)。また、ROS1, EGFR, EP300, ALK, ERBB3, ERBB2 の遺伝子異常が多いことがわかった (Figure 2)。これは人種差、HPV のタイプといった heterogeneity に起因する可能性がある。

Figure 1. Study cohort

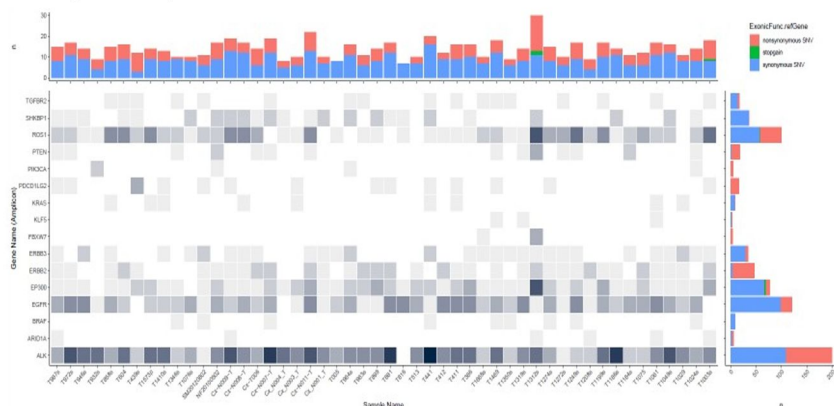
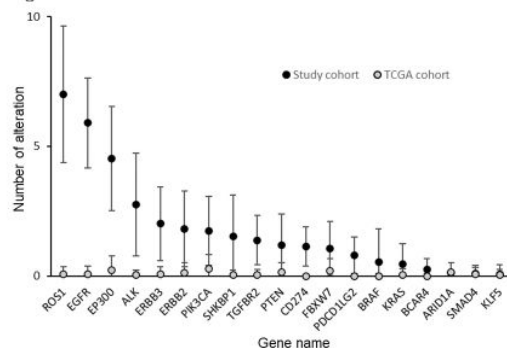


Figure 2



なかでも頸部腺癌腫瘍細胞では ROS1, EGFR, EP300, SHKBP1, ALK, PIK3CA が高頻度に遺伝子異常が認められた (Figure 3)。これらの遺伝子変異プロファイルを Study cohort でサブタイプ別に比較したところ、Type1・2で ROS1 の発現率に差を認めたが、統計的有意差には至らなかった。予後不良の Type2 子宮頸部腺癌では、ROS1 遺伝子異常の発現頻度が高い傾向があった。

Figure 3. Adenocarcinoma cases

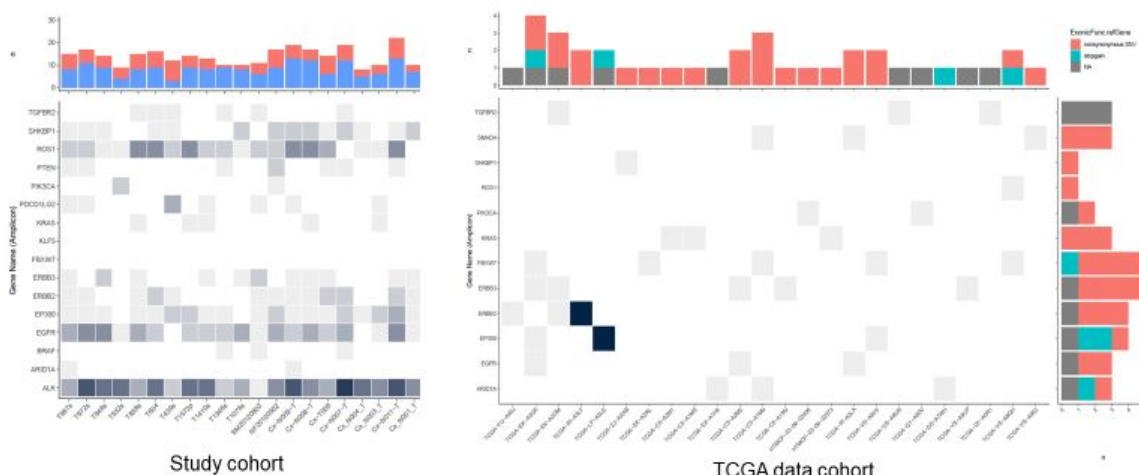
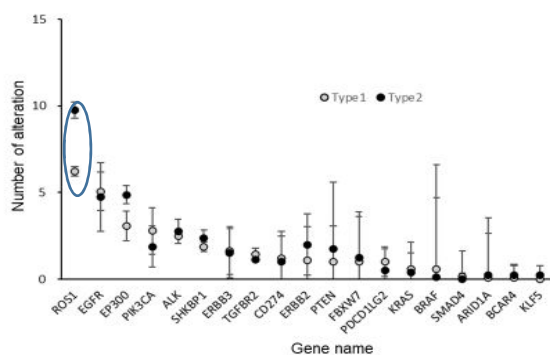


Figure 4



研究成果の学術的意義

この研究では、分子標的薬の標的となり得る子宮頸癌の遺伝子異常を探索した。主に子宮頸部腺癌を対象に、腫瘍の molecular profiling を施行した。結果、頸部腺癌は扁平上皮癌と異なる生物学的特徴を持ち、すでに知られている扁平上皮癌のそれとは異なる可能性が高い。我々のデータは、ROS1, EGFR, ALK 遺伝子を標的とした分子標的薬が、特定の子宮頸部腺癌で治療選択肢になる可能性を示唆している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Machida Hiroko, Matsuo Koji, Kobayashi Yoichi, Momomura Mai, Takahashi Fumiaki, Tabata Tsutomu, Kondo Eiji, Yamagami Wataru, Ebina Yasuhiko, Kaneuchi Masanori, Nagase Satoru, Mikami Mikio	4. 巻 33
2. 論文標題 Significance of histology and nodal status on the survival of women with early-stage cervical cancer: validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Gynecologic Oncology	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) 10.3802/jgo.2022.33.e26	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 Kondo Eiji, Yoshida Kenta, Tabata Tsutomu, Kobayashi Yoichi, Yamagami Wataru, Ebina Yasuhiko, Kaneuchi Masanori, Nagase Satoru, Machida Hiroko, Mikami Mikio	4. 巻 33
2. 論文標題 Comparison of treatment outcomes of surgery and radiotherapy, including concurrent chemoradiotherapy for stage Ib2-IIb cervical adenocarcinoma patients: a retrospective study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Gynecologic Oncology	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) 10.3802/jgo.2022.33.e14	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 Machida Hiroko, Matsuo Koji, Oba Koji, Aoki Daisuke, Enomoto Takayuki, Okamoto Aikou, Katabuchi Hidetaka, Nagase Satoru, Mandai Masaki, Yaegashi Nobuo, Yamagami Wataru, Mikami Mikio	4. 巻 33
2. 論文標題 Association between hospital treatment volume and survival of women with gynecologic malignancy in Japan: a JSOG tumor registry-based data extraction study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Gynecologic Oncology	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) 10.3802/jgo.2022.33.e3	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 Batman Samantha, Matsuo Koji, Mhawech-Fauceglia Paulette, Munro Elizabeth, Weisenberger Mercedes, Allen Allison, Joshi Sonali, Machida Hiroko, Matsuzaki Shinya, Bozanovic Tatjana, Pejovic Tanja	4. 巻 13
2. 論文標題 Intersection of DNA Repair Pathways and the Immune Landscape Identifies PD-L2 as a Prognostic Marker in Epithelial Ovarian Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1972 ~ 1972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13081972	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 該当する

1. 著者名 Iwata Takashi, Machida Hiroko, Matsuo Koji, Okugawa Kaoru, Saito Tsuyoshi, Tanaka Kyoko, Morishige Kenichiro, Kobayashi Hiroaki, Yoshino Kiyoshi, Tokunaga Hideki, Ikeda Tomoaki, Shozu Makio, Yaegashi Nobuo, Enomoto Takayuki, Mikami Mikio	4. 巻 115
2. 論文標題 The validity of the subsequent pregnancy index score for fertility-sparing trachelectomy in early-stage cervical cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Fertility and Sterility	6. 最初と最後の頁 1250 ~ 1258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.fertnstert.2020.09.162	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 Iida T, Muramatsu T, Kajiwara H, Kato N, Itoh H, Narayama T, Machida H, Ikeda M, Shida M, Hirasawa T, Mikami M.	4. 巻 45
2. 論文標題 Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Endometrium with Difficulty Identifying the Original Site in the Uterus.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The tokai journal of experimental and clinical medicine	6. 最初と最後の頁 156-161
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 Matsuo Koji, Nusbaum David J., Klar Maximilian, Matsuzaki Shinya, Grubbs Brendan H., Machida Hiroko, Konishi Ikuo, Mikami Mikio, Roman Lynda D.	4. 巻 47
2. 論文標題 Utility of the 3-tier grouping system for survival discriminatory ability in stage IIA cervical cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 331 ~ 337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejso.2020.06.014	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 該当する

1. 著者名 Machida Hiroko, Matsuo Koji, Matsuzaki Shinya, Yamagami Wataru, Ebina Yasuhiko, Kobayashi Yoichi, Tabata Tsutomu, Kaneuchi Masanori, Nagase Satoru, Enomoto Takayuki, Mikami Mikio	4. 巻 12
2. 論文標題 Proposal of a Two-Tier System in Grouping Adenocarcinoma of the Uterine Cervix	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1251 ~ 1251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12051251	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 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 町田 弘子
2. 発表標題 Grouping adenocarcinoma of the uterine cervix using a two-tier system: A JSGO-JSOG joint study
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会学術集会 2020年4月30日 東京
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 町田 弘子
2. 発表標題 本邦の婦人科がん治療における施設治療症例数・施設属性と予後との関係
3. 学会等名 第63回日本婦人科腫瘍学会学術集会 2021年7月16日 大阪
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroko Machida
2. 発表標題 Association between hospital treatment volume and survival of women with gynecologic malignancy in Japan: a JSOG tumor registry-based data extraction study
3. 学会等名 the 2021 Annual Global Meeting of the Society of Gynecologic Oncology, 2021年3月30日 Fully virtual (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroko Machida
2. 発表標題 Significance of histology and nodal status on the survival of women with early-stage cervical cancer: validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system
3. 学会等名 the 2021 Annual Global Meeting of the International Gynecologic Cancer Society, 2021年8月30日 Fully virtual (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 町田 弘子
2. 発表標題 子宮頸部腺癌における個別化医療の探索
3. 学会等名 第64回日本婦人科腫瘍学会学術集会 2022年7月14日 久留米
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroko Machida
2. 発表標題 Exploratory study for precision medicine in cervical adenocarcinoma
3. 学会等名 the 2022 Annual Global Meeting of the International Gynecologic Cancer Society, 2022年9月29日 NY, USA (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroko Machida
2. 発表標題 Association between hospital treatment volume and survival of surgical cases with gynecologic malignancy in Japan
3. 学会等名 The 7th Biennial Meeting of the Asian Society of Gynecologic Oncology, 2021年11月26日 Bangkok, Thailand (国際学会)
4. 発表年 2021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
研究協力者	三上 幹男 (Mikami Mikio)	東海大学・医学部・教授	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	松尾 高司 (Matsuo Koji)	南カルフォルニア大学・医学部・准教授	

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