

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 9 日現在

機関番号：72602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462543

研究課題名(和文) 類内膜腺癌の個別化医療を目指したゲノムワイドな原因遺伝子・分子標的探索

研究課題名(英文) Genome-wide analyses of endometrial endometrioid carcinoma for early detection and personalized medicine.

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) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：子宮体癌は組織学的に85%以上が類内膜腺癌である。その発癌過程を解明するために、前癌病変である増殖症あり(グループ1)と、増殖症なし(グループ2)の2種の類内膜腺癌で、分子生物学的差異を検討した。トランスクリプトーム解析の結果、グループ1でER経路、グループ2で、DNAダメージ関連遺伝子群の発現亢進し、免疫染色にてグループ1でERの発現亢進が観察された。エクソーム解析の結果、グループ2で変異が多くみられた。以上より類内膜腺癌は分子生物学的に、増殖症の有無で2グループに分類され、グループに対応した早期発見と個別化治療の必要性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Endometrial endometrioid carcinoma (EEC) has been conventionally considered to be a single disease entity and to be developed from tumorigenic process of hyperplasia carcinoma sequence. Conventional and de novo carcinoma subtypes were then designated as groups1 and 2, respectively. To seek clinical and biological relevance for these two different pathways in EEC development, we performed genomic analyses with group1 and group2 carcinoma. Transcriptional profiling detected activation of estrogen signaling and that of DNA damage pathways in group1 and 2 carcinomas, respectively. Exome sequencing identified POLE mutated, microsatellite instable and copy number high EEAs are predominantly enriched in group2 tumors, while most of carcinomas in group1 exhibit copy number low character. In group1 cases, driver mutations were mostly shared in pairs of concomitant hyperplasia and carcinoma. This study demonstrates biological relevance of the differential tumorigenic process in EECs.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：子宮体癌 類内膜腺癌 発癌 ゲノム解析 原因遺伝子

1. 研究開始当初の背景

子宮体癌は我が国において年間約 9,673 例の新規症例があり、乳癌同様、近年急増している。組織学的に 85%以上が類内膜腺癌で、内膜増殖症（以下増殖症）が前癌病変と考えられ、その発がん過程にエストロゲンの刺激が関与すると考えられている。主な治療法としては、手術療法（子宮全摘術）と抗エストロゲン作用を持つ黄体ホルモンを用いたホルモン療法が標準治療として行われている。しかし、実際は抗エストロゲン療法が効かない場合も多く、乳癌のような個別化治療法が確立されていない、という問題点がある。

既に我々は、類内膜腺癌は前癌病変とされる増殖症を伴うもの（グループ1）と、増殖症を伴わず *de novo* に発生するもの（グループ2）の2種類があることを報告した。しかし、発癌過程において重要と考えられるそれぞれの原因遺伝子や分子機構を解明するには至っていない。子宮体癌の早期発見と個別化治療を確立することで、急増している子宮体癌の予後を改善することは喫緊の課題である。

2. 研究の目的

本研究は、発がん過程の詳細が不明で、かつ治療法が細分化されていない、類内膜腺癌の原因遺伝子を解明し、個別化医療に役立てることを目的とする。

3. 研究の方法

以下の4つの研究計画（1～4）を設定し増殖症を伴う（グループ1）と伴わない（グループ2）類内膜腺癌において発癌にかかわる原因遺伝子を同定し、早期発見と治療の個別化の可能性を探索する。

- (1) トランスクリプトーム解析による特異的変異遺伝子の同定
- (2) エクソーム解析による特異的変異遺伝子の同定
- (3) 免疫染色によるタンパク発現の実証
- (4) TCGA(The Cancer Genome Atlas)データへの投射による実証

4. 研究成果

対象

腫瘍径が 15 mm 未満の早期類内膜腺癌 212 例は、増殖症を伴う（グループ1）104 例と、増殖症を伴わない（グループ2）108 例の2グループに分類できた。組織分化度のよい類内膜腺癌 G1, G2 症例をランダムに抽出し、グループ1：33 症例、グループ2：31 症例のゲノム解析を行った。

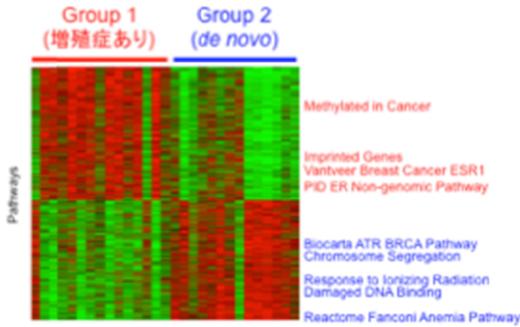
- (1) トランスクリプトーム解析による特異的変異遺伝子の同定（図1）

ssGSEA を用いた発現/パスウェイ解析を行いグループ1, 2の2群間比較を行った。

グループ1で、ER 経路、がんにおけるメチル化ターゲット遺伝子群の活性が高かった。

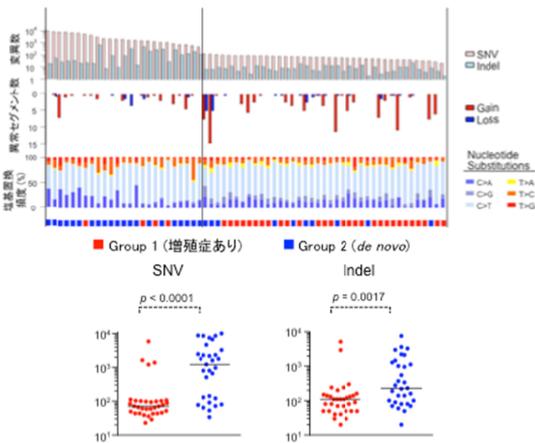
グループ2で、DNA ダメージ関連遺伝子群の活性が高かった。

図1: トランスクリプトーム解析



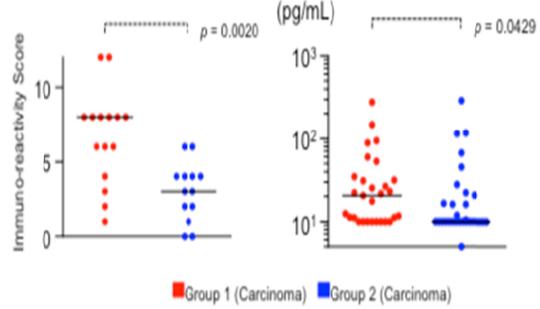
(2) エクソーム解析による特異的変異遺伝子の同定 (図2)
 エクソーム解析を行い、グループ 1(増殖症あり)とグループ 2 (*de novo*)におけるゲノム異常のプロファイル(SNV 数・Indel 数・異常セグメント数・塩基置換・CNV 数)を比較した。変異数(SNV 数・Indel 数)は、グループ 2(*de novo*)に多かった。

図2: エクソーム解析



(3) 免疫染色によるタンパク発現の実証 (図3)
 グループ 1で、ER 経路の発現亢進が認められたが、免疫染色によるタンパク発現レベル・血清エストラジオール濃度でも確認できた。

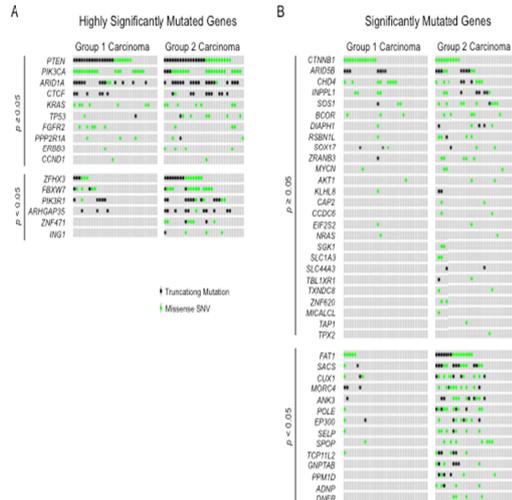
図3 ER免疫染色



(4) TCGA(The Cancer Genome Atlas)データへの投射による実証(図4)

1) Group1,2 癌部のグループ特異的変異遺伝子を確認するため、TCGAにて子宮体癌のドライバージーン(DG)と推定されている遺伝子(Highly Significantly Mutated Genes)を用いて、Group1,2 癌部間で Fisher 検定を施行した。グループ 1 選択的な変異は認めなかった。グループ 2 選択的な変異遺伝子として、Highly Significantly Mutated 6 遺伝子 Significantly Mutated 14 遺伝子を同定した。
 2)TCGA 分類では、Group 1 の癌は CN Low 型、Group 2 の癌は POLE 型と MSI 型が主体であった。

図4: Group1,2癌部のグループ特異的変異遺伝子



5. 主な発表論文等

学会発表 (計 4 件)

1. Sugiyama Yuko, Gotoh Osamu, Hasumi Katsuhiko, Takazawa Yutaka, Motoyama Teiichi, Noda Tetsuo, Mori Seiichi. Two distinct biologic entities of endometrial endometrioid adenocarcinoma. 第 73 回日本癌学会学術総会. 2014.9.25. パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜)

2. Sugiyama Yuko, Gotoh Osamu, Hasumi Katsuhiko, Takazawa Yutaka, Noda Tetsuo, Mori Seiichi. Genomic analyses reveal two distinct biologic entities of endometrial endometrioid adenocarcinoma. 第 74 回日本癌学会学術総会. 2015.10.10. 名古屋コンgresセンター (愛知県・名古屋市)

3. Sugiyama Yuko, Fukui N., Gotoh O, Hasumi K, Takazawa Y, Noda T, Mori S. Genomic analyses reveal two distinct biologic entities of endometrial endometrioid carcinoma. 2016AACR. 2016.4.18. Ernest N. Memorial Convention Center New Orleans, Louisiana, USA

4. Sugiyama Yuko, Fukui N., Gotoh O, Hasumi K, Takazawa Y, Noda T, Mori S. Two distinct tumorigenic processes of endometrial endometrioid adenocarcinoma. 第 75 回日本癌学会総会. 横浜 2016.10.7. パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜)

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

森 誠一 (MORI, Seiichi)

公益財団法人がん研究会・がん研究所・がんゲノム研究部・主任研究員

研究者番号 : 10334814

(3) 連携研究者

松浦 正明 (MATSURA, Masaaki)

公益財団法人がん研究会・がん研究所・がんゲノム研究部・研究員

研究者番号 : 40173794