

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：82606

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15654

研究課題名(和文)体細胞ゲノム解析に基づく子宮頸がんの本態解明・治療標的の同定を目指す研究

研究課題名(英文)Distribution of genetic alterations in high-risk early-stage cervical cancer patients treated with postoperative radiation therapy

研究代表者

村上 直也(Murakami, Naoya)

国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・医長

研究者番号：00604282

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の結果、残念ながら予後と相関するような体細胞由来遺伝子変異は検出されなかったが、体細胞由来遺伝子変異の分布を知ることができ、今後の子宮頸癌に対する分子標的薬開発の基盤となる重要な知見が得られたものとする。研究成果は「Distribution of genetic alterations in high-risk early-stage cervical cancer patients treated with postoperative radiation therapy」という題名で Scientific Reports に投稿し、無事採択された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

術後ハイリスク群に術後放射線治療を行った患者を対象とした今回の研究で、子宮頸癌の予後と相関するような遺伝子異常は見いだせなかったが、現時点でのdruggableなactionable mutationは約3割に確認されたのは大きな発見であるとする。今後、子宮頸癌の薬物療法にも分子標的薬が入ってくると思われるが、その際に基盤となる重要な知見が得られたものとする。

研究成果の概要(英文)：Between January 2008 and November 2019, 89 patients who underwent abdominal radical hysterectomy followed by post-operative radiation therapy were identified. The follow-up period for living patients was 82.3 months (range, 9.3-153.9), and the 5-year relapse-free survival and overall survival rates were 72.6% and 85.9%, respectively. The most frequently detected somatic mutation was PIK3CA (26 [29.2%] patients); however, no prognostic somatic genetic alterations were identified. Actionable mutations were detected in 30 (33.7%) patients. Actionable mutations were detected in approximately one-third of patients, suggesting that precision medicine can be offered to patients with post-operative high-risk uterine cervical cancer in the near future.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：子宮頸癌 広汎子宮全摘術 術後ハイリスク 術後放射線治療 体細胞由来遺伝子変異

1. 研究開始当初の背景

子宮頸がんは子宮頸部の扁平円柱上皮境界にヒトパピロームウイルス (HPV) が感染することによって引き起こされる。子宮頸部に発生する良性腫瘍のコンジローマは HPV 6 や 11 といった型が関与している一方、がん化には HPV 16 や 18 といった型の感染が関与する。

子宮頸がんは一般的に放射線感受性が良好な腫瘍である。本邦では IIB 期までの早期がんは手術療法の適応となる一方、放射線療法は I 期から IVA 期までが適応となり、早期がんを対象としたランダム化第 III 相試験では手術療法と放射線療法で生存に差がないことが示されている。子宮頸がんは扁平上皮がんが約 8 割を占めるが、腺がんや腺扁平上皮がんやその他稀な組織型も発生する。扁平上皮がんは一般に放射線感受性であるが、非扁平上皮がんは放射線抵抗性であることが知られている。その他に知られている予後因子として病期分類、腫瘍サイズ、リンパ節転移、貧血、体部浸潤、水腎症、HPV の型などがある。しかしながら子宮頸がんにおいて、がん組織中の体細胞変異と治療効果との関連についてはまだ十分に研究されていないのが現状である。欧米では子宮頸がんに対する大規模ゲノム解析が行われており、約 30% に PIK3CA 遺伝子に変異が認められている (Ojesina et al., Nature 2014)。しかし本邦におけるゲノム解析は数遺伝子に着目したゲノム解析のみが数報報告されているだけで、発がんに関わる遺伝子群に着目した解析はなされていない。また HPV の型は全世界的に 16 と 18 を半数を占めるが、他の型 (特にアジアでは HPV58 (6%) 23 と HPV52 (4%) の頻度が比較的高い) は地域性によって大きく異なることが報告されていることから、人種によって発がん経路が異なる可能性がある。

2. 研究の目的

早期子宮頸がんの手術療法においては、広汎子宮全摘術後リンパ節転移あるいは傍子宮組織進展を有すハイリスク症例には再発予防的に全骨盤照射を行うのが標準治療とされている。本研究では国立がん研究センター中央病院にて子宮頸がんと診断された症例のうち、再発予防に術後放射線照射を行った患者を対象とした。本研究は既に 2011 年 1 月から 2016 年 12 月までの間に広汎子宮全摘術と術後補助放射線治療を受けた 54 人を抽出し、その中から遺伝子解析に耐えうる 44 人を選別して 50 のがん関連遺伝子の体細胞変異を検索可能な Cancer Panel を用いた遺伝子解析を行った (図 1)。その結果、PIK3CA の変異が 16 人 (36.3%)、TP53 の変異が 5 人 (11.3%) に認められた。本研究では申請者がこれまで共同研究者と共にやってきた子宮頸がんの放射線治療に関する研究を進展させる形で、さらにがんゲノム解析を組み合わせることによって子宮頸がんの体細胞変異と放射線に対する治療効果との関連について検討を行った。

Gene aberration profile of cervical cancer in the first set

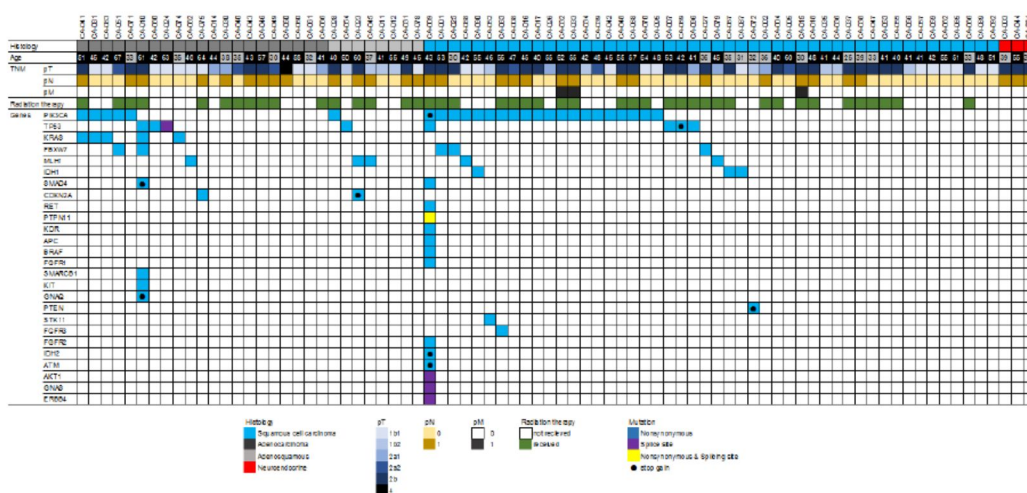


図1 Cancer Panelを用い体細胞遺伝子解析の結果

3. 研究の方法

本研究では子宮頸がん術後ハイリスクに対する術後照射を行った患者の治療効果とがん関連遺伝子の体細胞変異との関連を検討し、研究期間内に治療抵抗性に関係するような遺伝子変異の同定を目指した。具体的には 2005 年～2010 年において国立がん研究センター中央病院にて子宮頸がんと診断された症例のうち、外科的手術を受けた約 200 例を解析対象とした。さらに

術後放射線療法を受けた症例を 2000 年まで遡って症例を検索し、約 50 例を追加して計 250 例を研究対象とした。解析対象となる症例由来のがん組織検体より DNA を抽出し、体細胞遺伝子変異検索を行った。ホルマリン固定パラフィン包埋試料は、DNA の質があまり良くないため、10ng の DNA で遺伝子変異検索が可能でかつ、FFPE 由来の DNA でも検出可能な Cancer Panel 等の次世代シーケンスを用いて解析を行い、体細胞由来遺伝子変異の検出を行った。

4 . 研究成果

本研究の結果、残念ながら予後と相関するような体細胞由来遺伝子変異は検出されなかったが、体細胞由来遺伝子変異の分布を知ることができ (図 2、3) 今後の子宮頸癌に対する分子標的薬開発の基盤となる重要な知見が得られたものとする。研究成果は「Distribution of genetic alterations in high-risk early-stage cervical cancer patients treated with postoperative radiation therapy」という題名で Scientific Reports に投稿し、無事採択された

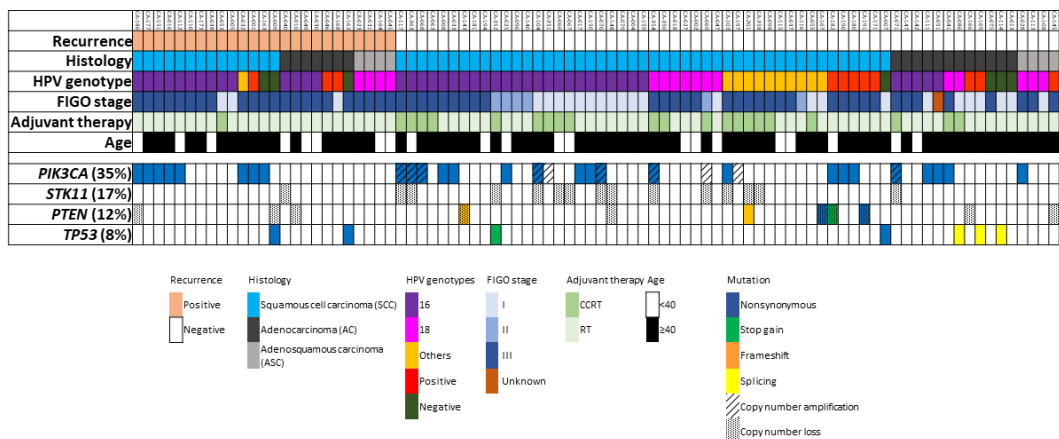


図 2 An overview of clinicopathological status and clinical outcomes of all patients included in this study

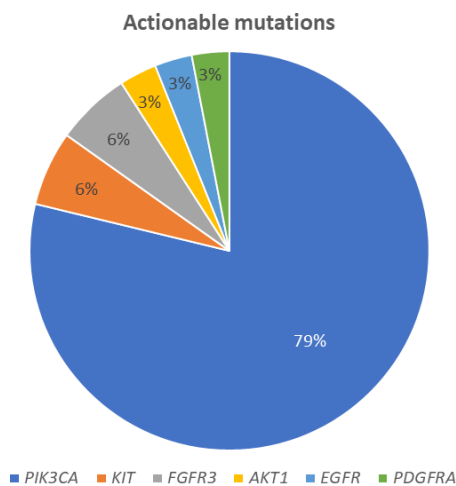


図 3 An overview of actionable genetic mutations in cervical cancers

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 1件）

1. 著者名 Hirose Sou, Murakami Naoya, Takahashi Kazuaki, et al.	4. 巻 156
2. 論文標題 Genomic alterations in STK11 can predict clinical outcomes in cervical cancer patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 203 ~ 210
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ygyno.2019.10.022	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 Murakami Naoya, Asami Yuka, Yoshida Hiroshi, Takayanagi Daisuke, Hirose Sou, Kuno Ikumi, Takahashi Kazuaki, Matsuda Maiko, Shimada Yoko, Yamano Shotaro, Sunami Kuniko, Honda Takayuki, Nakahara Tomomi, Watanabe Tomoko, Okuma Kae, Kuroda Takafumi, Kohno Takashi, Kato Tomoyasu, Shiraishi Kouya, Itami Jun	4. 巻 11
2. 論文標題 Distribution of genetic alterations in high-risk early-stage cervical cancer patients treated with postoperative radiation therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-90139-0	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
---------------------------	-----------------------	----

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