

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：82606

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16572

研究課題名（和文）希少かつ予後不良な子宮体癌の発生・進展機序の解明及び治療標的の同定

研究課題名（英文）Identification of therapeutic targets and elucidation of the mechanism of development and progression of rare and poor prognosis endometrial cancers

研究代表者

吉田 裕（Yoshida, Hiroshi）

国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・医員

研究者番号：70750751

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、頻度が低いけれども、予後が不良な子宮体癌（grade 3類内膜癌、漿液性癌、癌肉腫、脱分化癌、など）について、腫瘍の広がりや予後の特徴、遺伝子異常・蛋白発現の特徴を明らかにし、治療標的の候補や早期診断に役立つ、これらの希少なサブタイプの子宮体癌の特徴について明らかにしました。これらの希少なサブタイプの子宮体癌の患者さんの中で、再発しやすい患者さんを予測する因子や、治療標的になりうる分子異常、早期の診断に役立つような特徴などを見出し、複数の論文に発表しました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、これまで十分に明らかになっていなかった、稀だけれども予後不良な子宮体癌のサブタイプについて、様々な特徴を明らかにすることを目的として実施されました。本研究の成果により、これらのサブタイプの子宮体癌で、どのような患者さんが再発しやすいのか、どのような治療標的となる遺伝子・蛋白レベルの異常があるのか、どのような情報に注目すると早期診断が可能になるのか、といった問いに対して、可能性のあるいくつかの答えを提示し、論文として世界に公表することが出来ました。

研究成果の概要（英文）：In this study, we characterized the clinicopathological factors, prognosis, and genetic abnormalities/protein expression of infrequent but poor prognosis endometrial cancers (grade 3 endometrioid carcinoma, serous carcinoma, carcinosarcoma, dedifferentiated carcinoma, etc.) to identify potential therapeutic targets and early diagnosis of these rare subtypes of endometrial cancers. Among patients with these rare subtypes of endometrial cancer, we have found factors that predict which patients are more likely to recur, molecular abnormalities that may be potential therapeutic targets, and features that may be useful for early diagnosis, which we have published in several papers.

研究分野：人体病理

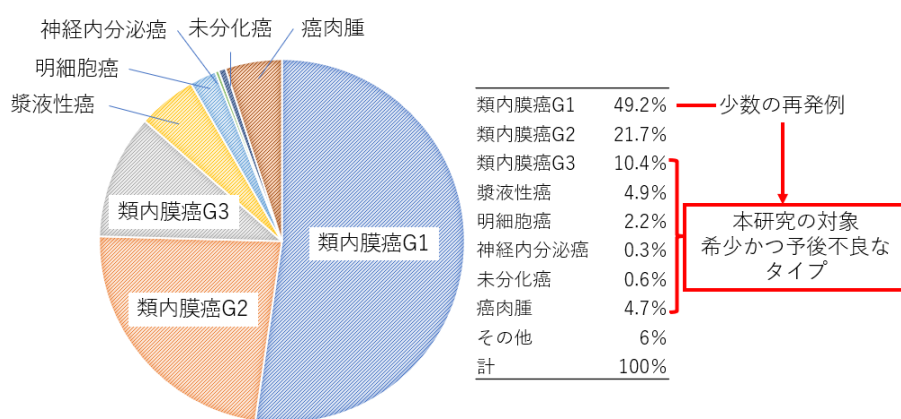
キーワード：子宮体癌 遺伝子解析 免疫組織化学染色 予後因子 治療標的

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本研究の目的は、希少かつ予後不良な子宮体癌が、いかに発生し、どのような分子異常を有するかを明らかにすることにより、適切な早期診断や治療開発の標的を同定し、患者の予後改善に貢献することにある。子宮体癌は子宮内膜由来の癌腫で、世界的に増加傾向にあり、本邦でもこの10年で罹患率が約2倍に増加している。従来、エストロゲン依存性を基盤に、80-90%程度と頻度が高く予後は良好な Type I (類内膜癌)と、10-20%と頻度は低いが、進行した状態で発見されることが多く、予後不良な Type II (漿液性癌、明細胞癌、癌肉腫など)に分類されてきた。類内膜癌やごく一部の Type II 腫瘍については、発生や腫瘍進展の本態解明が行われてきたが、予後不良で希少な組織型或いは病態については、症例数の少なさから、症例報告や小規模な検討にとどまり、その本態解明は十分に行われていない。しかしながら、子宮体癌による死亡症例を全体としてみた場合、これらの希少な組織型・病態の総和は、決して minority ではないという状態が現在まで続いている(Gynecol Oncol. 1983;15(1):10.)。本研究では、希少かつ予後不良な子宮体癌(漿液性癌、癌肉腫、明細胞癌、脱分化癌/未分化癌、神経内分泌癌)や、臨床的に稀に経験される類内膜癌(Grade 1)の再発例を対象とし、これらの発生・進展過程において生じる分子異常を DNA・mRNA・タンパクのレベルで明らかにすることを旨とした。

図-1 子宮体癌の組織型別頻度



日本産婦人科学会腫瘍委員会報告2013より抜粋

2. 研究の目的

本研究の目的は、希少かつ予後不良な子宮体癌(漿液性癌、明細胞癌、癌肉腫、脱分化癌/未分化癌、神経内分泌癌、grade 3 類内膜癌、再発した grade 1 類内膜癌)が、いかに発生し、どのような分子異常を有するかを明らかにすることである。腫瘍の体細胞遺伝子変異、mRNA の発現パターンの異常、タンパク質の発現パターンの異常を解析・統合することで、最終的に、適切な早期診断マーカーや治療標的を同定し、患者の予後改善に貢献することを目指した。

3. 研究の方法

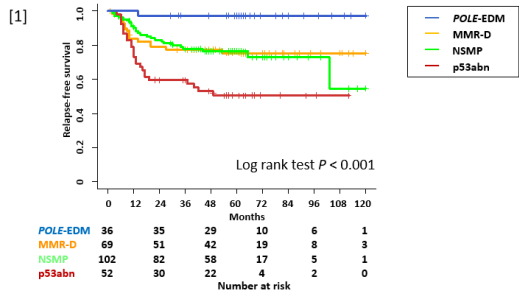
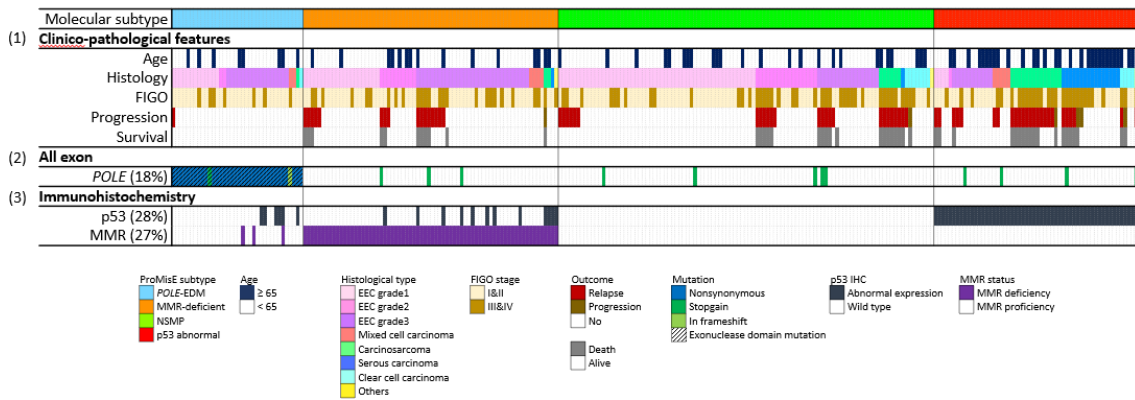
(1) 希少な各タイプの子宮体癌の、早期病変を含めた臨床病理学的特徴を明らかにする。
解析対象となる漿液性癌・癌肉腫・明細胞癌・脱分化癌/未分化癌・神経内分泌癌・Grade 3 類内膜癌・再発 Grade 1 類内膜癌について、患者背景・臨床病期・病理形態学的特徴・術前診断での正診率・予後などの情報を取得・整理して、特徴を明らかにする。

(2) 各タイプの発生・進展過程で生じる分子病理学的異常を明らかにする。
対象となる各々のタイプにつき、H&E 染色標本上で解析部位を選定し、マイクロダイセクションを行って解析対象組織を取得する。すなわち、同一症例で認められる非腫瘍性内膜組織と非浸潤性病変部と浸潤性病変部を病理学的に評価した後に、各々に対してマイクロダイセクションを行い、得られたホルマリン固定包埋検体 (FFPE) 組織より DNA/RNA を抽出する。得られた DNA について、非腫瘍性内膜組織・非浸潤性病変部・浸潤性病変部について、ターゲットシーケンスで 100 遺伝子以上のホットスポット変異を検出することができる cancer panel 及び子宮体癌に高頻度に見られる遺伝子異常を加えた custom panel を用いて体細胞変異の分布を明らかにする。また免疫組織化学染色や In situ hybridization などを用いて、各タイプの病変における蛋白発現・核酸の異常等について解析を実施した。

4. 研究成果

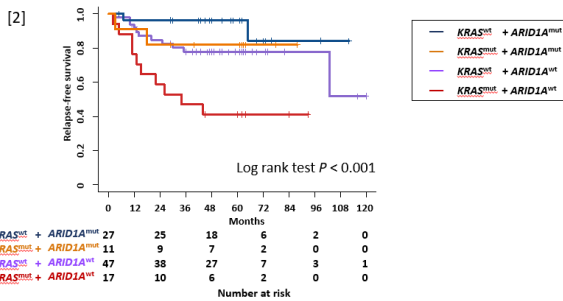
研究期間を通じて以下の(1)~(5)の成果を達成した。

(1) 希少かつ予後不良な子宮体癌を含む当院症例 265 例と、C-CAT に登録されている再発・転移性子宮体癌 764 例の臨床病理学的特徴・遺伝子異常の特徴をまとめ論文発表した (PMID:36797358)。本邦子宮体癌における *POLE*, *dMMR*, *TP53* さらに *KRAS*, *ARID1A* の分子異常を用いた分子病理分類が予後予測に有効である可能性を示した。

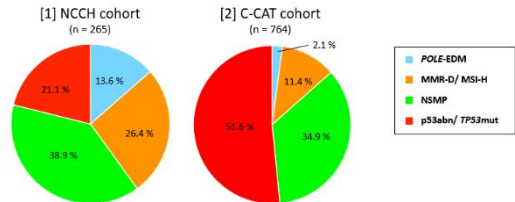


子宮体癌の分子病理学的分類では、POLE 変異型、MMR-D 型、NSMP 型、p53 変異型の 4 型に分類されるが、種々の希少な組織型を含む本邦コホートにおいて、分子病理分類が予後に有効であることを示した(上図)。

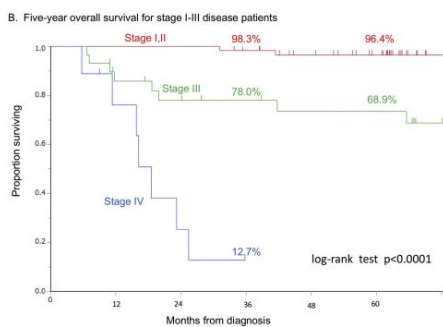
また、NSMP 型は十分に特徴づけがなされていないサブグループであるが、その中では KRAS や ARID1A の異常を組み合わせることで、予後不良な一群を同定可能なことを示した(左図)。



C-CAT データベースにおける分子病理分類のデータを対比し、転移・再発症例では分布が明らかに異なることが示された(下図)。

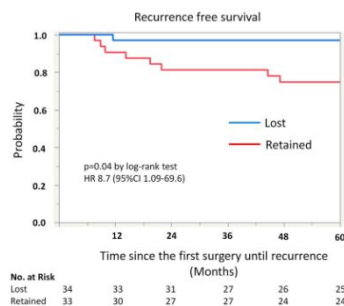
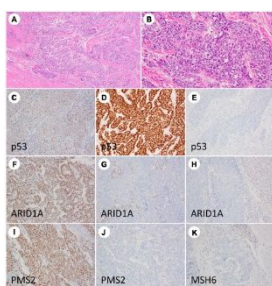


(2) Grade 3 類内膜腺癌について、他の Type II 体癌とは異なる臨床病理学的特徴 (PMID: 33678322)、ARID1A 蛋白欠失の予後因子としての意義 (PMID: 34257552)、ターゲットシーケンスにて明らかにしたゲノム異常の特徴 (PMID: 35278272) を論文発表した。



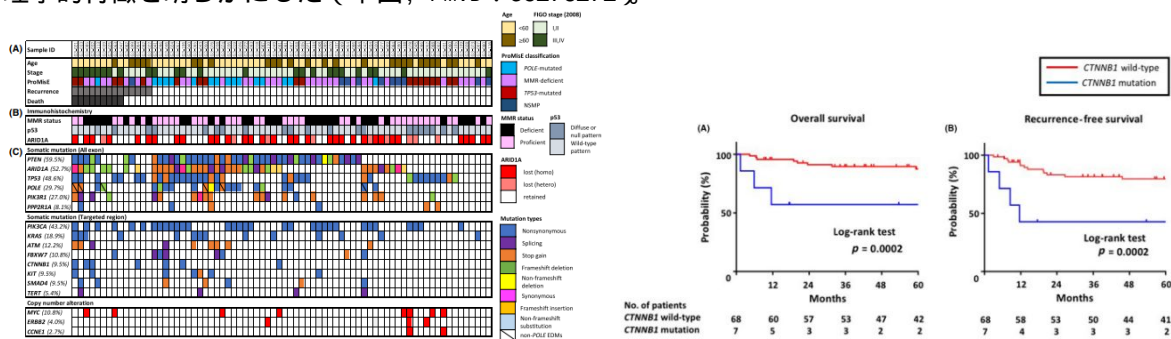
当院の Grade 3 類内膜癌 (N=101) のデータを解析したところ、他の Type II 体癌と異なり Stage I/II では再発が少なく予後良好であることが判明した(左図)

加えて本研究では Stage III 症例では術後化学療法が術後放射線療法よりも効果的である可能性、Stage IV 症例は予後不良であり、新規治療標的の探索が最も必要な対象であることを示した。(PMID: 33678322)



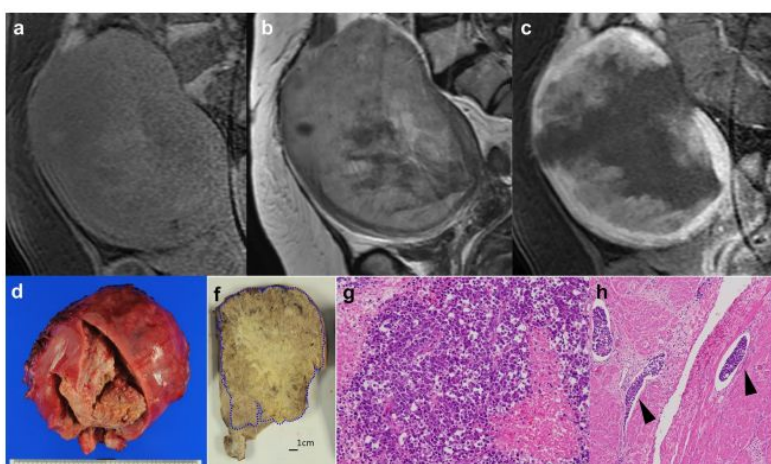
次に免疫組織化学染色により ARID1A 欠失が確認された Grade 3 類内膜癌症例が、ARID1A 蛋白の発現が保たれている症例と比較して、予後良好であることも確認した(左図, PMID: 34257552)。

さらに、Grade 3 類内膜癌(N=74)の遺伝子解析・免疫組織化学染色での解析を統合して、分子病理学的特徴を明らかにした(下図, PMID: 35278272)。



このパートでは、Grade 3 類内膜癌における既報分子病理分類の有効性を確認しつつ、*CTNNB1* 遺伝子変異が Grade 3 類内膜癌の予後不良因子である可能性を示した。また TCGA のデータと比較することで、本邦 grade 3 類内膜癌の *POLE* や *TP53* 遺伝子異常がより高頻度である可能性を報告した。

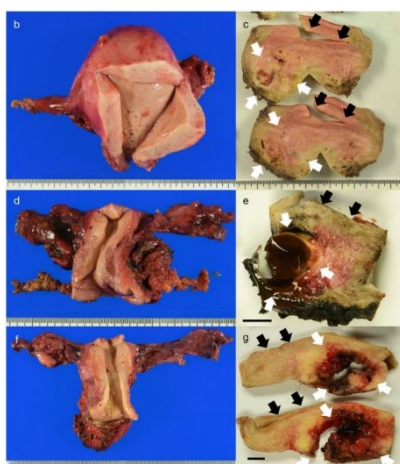
(3) 脱分化癌/未分化癌の病理放射線画像相関(PMID: 33515413)



脱分化癌/未分化癌は、SWI/SNF 複合体を構成する蛋白をコードする遺伝子異常を持つ、稀だが悪性度が高く予後不良な子宮体癌の一型である。本研究で対象疾患のコホートデータを整備する中で、術前診断に通常よりも時間がかかっている事実が判明し、術前早期診断につながる臨床画像の特徴がないか検討した。脱分化癌・未分化癌では悪性リンパ腫や子宮肉腫と放射線診断されるような画像上

の特徴を示すことも多く、そのような場合は、病理学的な鑑別診断に、脱分化癌/未分化癌を含めることが重要であることが示唆された。

(4) 腺筋症内発生体癌(PMID: 34791535)の分子病理学的特徴を早期発見に資する情報として発表した。腺筋症内癌症例は稀だが、内膜生検にて腫瘍組織が得られないことが多く、早期診断確定の障害となっている。



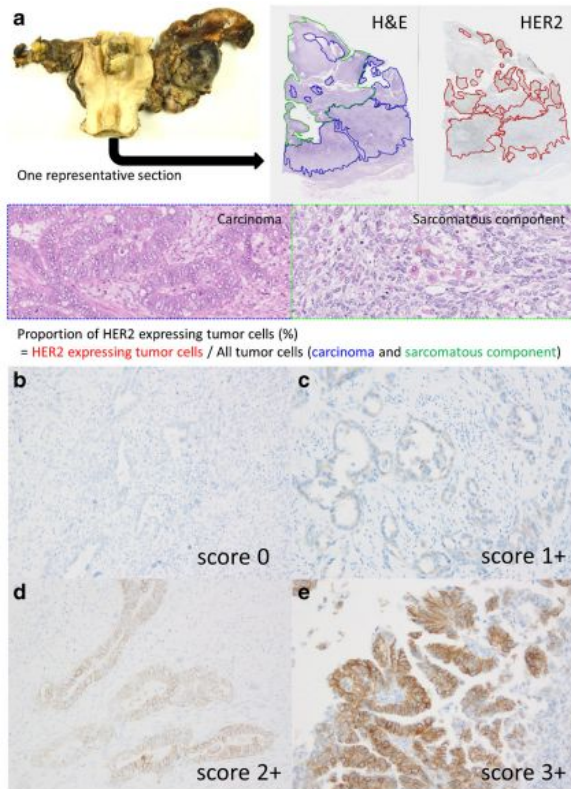
腺筋症内発癌症例では、*KRAS*, *TP53* 遺伝子変異を示す症例がみられ、これらの分子異常を liquid biopsy で検出するといった方法が早期診断には有効である可能性がある。

Table 1 Clinicopathological and molecular characteristics of three cases of endometrioid carcinoma arising from adenomyosis

Characteristics	Case 1	Case 2	Case 3
Age (years)	55	49	72
Gravida/para	G0P0	G0P0	G4P3
Initial symptom	Asymptomatic	Bleeding	Slight bleeding
Past history of malignancy	No	No	No
Familial history	No	No	Breast cancer (sister)
Body weight (kg)/height (cm)	55/157	54/161	39/156
Preoperative clinical diagnosis	Carcinoma arising from adenomyosis or uterine sarcoma	Uterine cervical adenocarcinoma	Suspected of uterine sarcoma
Surgical operation	ATH + BSO	RH + BSO + PLND	ATH + BSO + PLNB + omentectomy
Adjuvant treatment	PLND	AP x 6 cycles	TC x 6 cycles
Recurrence	9 months, LN, liver metastasis	14 months, lung metastasis	16 months, vaginal stump
Prognosis, follow-up	AWD, 34 months	AWD, 35 months	AWD, 18 months
Pathological findings			
FIGO stage (as endometrial cancer)	IB	II	IIIC1
Size (cm)	7 x 4.1 x 4	5.5 x 4.2 x 3.5	5.8 x 3.5 x 2.8
Histological type	Endometrioid, G3	Endometrioid, G1	Endometrioid, G3
Lymphovascular invasion	Positive	Positive	Positive
Background endometrium	Atrophic	Atrophic	Atrophic
Adenomyosis adjacent to carcinoma	Present	Present	Present
Immunohistochemistry			
Adenomyosis	p53 (wild-type), pMMR, PTEN (retained), ARID1A (retained)	p53 (wild-type), pMMR, PTEN (retained), ARID1A (retained)	p53 (wild-type), pMMR, PTEN (retained), ARID1A (retained)
Carcinoma	p53 (diffuse), pMMR, PTEN (retained), ARID1A (retained)	p53 (wild-type), pMMR, PTEN (retained), ARID1A (retained)	p53 (diffuse), pMMR, PTEN (lost), ARID1A (retained)
Genetic alterations			
Adenomyosis	Not detected	<i>KRAS</i> (p.G12D), <i>PIK3CA</i> (p.T1025S)	Not detected
Carcinoma	<i>KRAS</i> (p.G12A), <i>TP53</i> (p.R248Q)	<i>KRAS</i> (p.G12D), <i>PIK3CA</i> (p.T1025S), <i>PPP2R1A</i> (intronic)	<i>TP53</i> (p.R244S)
WHO 2020 molecular classification	p53-mutated	Non-specific molecular profile	p53-mutated

ATH, abdominal total hysterectomy; BSO, bilateral salpingo-oophorectomy; PLND, pelvic lymph node dissection; PLNB, pelvic lymph node biopsy; AP, adriamycin and cisplatin; TC, taxane and carboplatin; AWD, alive with disease; NED, no evidence of disease; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; pMMR, proficient mismatch repair

(5) 子宮癌肉腫の抗 HER2 治療開発に関連した、癌肉腫における HER2 発現の特徴について明らかにし、論文発表した (PMID: 33423127, 37119646)



子宮癌肉腫は癌腫成分と肉腫様成分が混在した悪性腫瘍であるが、HER2 は多くの場合で癌腫成分に発現しており、かつ、乳癌のような全周性膜陽性ではなく、胃癌のように側方/側方-基底側の陽性像が多くみられることを明らかにし、胃癌の HER2 診断基準を基にした HER2 判定の在り方を提案した(左図)。

本研究の範囲内には含まれないが、上記の所見は HER2 標的療法の医師主導治験 (STATICE 試験, JCO, 2023) 及び PDX 検体を用いた co-clinical study にも活用されている。

さらに、子宮癌肉腫の原発巣と転移巣での HER2 発現の違いについて解析し、腫瘍間不均一性に注意を要することを報告している(下表)。

HER2 status between primary tumor and metastasis in the 4-tiered scoring system.

HER2 score in primary tumor	HER2 score in metastatic lesion			
	Score 0	Score 1+	Score 2+	Score 3+
Score 0	5	5	1	0
Score 1+	1	6	4	0
Score 2+	5	6	1	2
Score 3+	0	1	2	2

Agreement = 14/41 (34.2%), Kappa statistics = 0.1 (95%CI: -0.098, 0.298).

(6) 今後の研究の方向性

研究期間内にはコロナ禍による様々な障害があり、予定の研究計画が遅延した。本研究では上記のように、多くのデータを解析し論文発表した。期間内に未達成であった点と現在進行中の研究内容について記載したい。期間内に、遺伝子異常、免疫組織化学的特徴を明らかにした子宮体癌の各サブタイプについて非浸潤性病変の特徴について現在データを収集中であり、より腫瘍発生に関連した分子病理学的変化についての解析を進めている。さらに、Grade 1 類内膜癌再発例のゲノムの特徴について、解析済みの情報を整理し論文化を進めている。最終的には、非浸潤性病変と浸潤性病変の体細胞変異・mRNA 発現異常・タンパク発現異常の分布を明らかにすることで、早期診断のマーカー或いは治療標的となりうる因子の同定を目指している。現時点では個別の希少サブタイプの臨床病理学的特徴・分子病理学的特徴の解析にとどまり、当初目的としたこれらの希少サブタイプの統合的理解・臨床実装可能な特徴の同定にはまだ距離がある。

今後、追加検討で明らかになった形態学的・分子病理学的特徴(早期診断マーカーや治療標的候補分子)を、各症例の手術前に採取された内膜生検検体や細胞診検体を対象として、免疫組織化学染色や ISH のような臨床現場で実装可能な手法によって、検出可能か検証し、早期診断マーカー・コンパニオン診断としての意義を確認する検討も実施したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kato Mayumi Kobayashi, Yoshida Hiroshi, Tanase Yasuhito, Uno Masaya, Ishikawa Mitsuya, Kato Tomoyasu	4. 巻 27
2. 論文標題 Loss of ARID1A Expression as a Favorable Prognostic Factor in Early-Stage Grade 3 Endometrioid Endometrial Carcinoma Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathology and Oncology Research	6. 最初と最後の頁 598550
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/pore.2021.598550	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 Kato Mayumi Kobayashi, Yoshida Hiroshi, Uehara Takashi, Uno Masaya, Ishikawa Mitsuya, Miyasaka Naoyuki, Kato Tomoyasu	4. 巻 60
2. 論文標題 Unique prognostic features of grade 3 endometrioid endometrial carcinoma: Findings from 101 consecutive cases at a Japanese tertiary cancer center	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology	6. 最初と最後の頁 238 ~ 244
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tjog.2020.12.005	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 Kikkawa Nao, Ito Kimiteru, Yoshida Hiroshi, Kato Mayumi Kobayashi, Kubo Yuko, Onishi Yasuyuki, Sugawara Haruto, Kato Tomoyasu, Kusumoto Masahiko	4. 巻 39
2. 論文標題 Magnetic resonance imaging findings in 11 cases of dedifferentiated endometrial carcinoma of the uterus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 477 ~ 486
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11604-020-01084-3	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 Saito Ayumi, Yoshida Hiroshi, Nishikawa Tadaaki, Yonemori Kan	4. 巻 12
2. 論文標題 Human epidermal growth factor receptor 2 targeted therapy in endometrial cancer: Clinical and pathological perspectives	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 868 ~ 881
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5306/wjco.v12.i10.868	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 Yoshida Hiroshi, Asami Yuka, Kobayashi-Kato Mayumi, Tanase Yasuhito, Uno Masaya, Ishikawa Mitsuya, Shiraishi Kouya, Kato Tomoyasu	4. 巻 479
2. 論文標題 Genetic features of endometrioid-type endometrial carcinoma arising in uterine adenomyosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 407 ~ 412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-021-03234-y	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 Yoshida Hiroshi, Nishikawa Tadaaki, Matsumoto Koji, Mori Masahiko, Hirashima Yasuyuki, Takehara Kazuhiro, Ariyoshi Kazuya, Hasegawa Kosei, Yonemori Kan	4. 巻 478
2. 論文標題 Histopathological features of HER2 overexpression in uterine carcinosarcoma: proposal for requirements in HER2 testing for targeted therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 1161 ~ 1171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-021-03017-5	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 Kobayashi Kato Mayumi, Asami Yuka, Takayanagi Daisuke, Matsuda Maiko, Shimada Yoko, Hiranuma Kengo, Kuno Ikumi, Komatsu Masaaki, Hamamoto Ryuji, Matsumoto Koji, Ishikawa Mitsuya, Kohno Takashi, Kato Tomoyasu, Shiraishi Kouya, Yoshida Hiroshi	4. 巻 online
2. 論文標題 Clinical impact of genetic alterations of CTNNB1 in patients with grade 3 endometrial endometrioid carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15328	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 Asami Yuka, Kobayashi Kato Mayumi, Hiranuma Kengo, Matsuda Maiko, Shimada Yoko, Ishikawa Mitsuya, Koyama Takafumi, Komatsu Masaaki, Hamamoto Ryuji, Nagashima Minoru, Terao Yasuhisa, Itakura Atsuo, Kohno Takashi, Sekizawa Akihiko, Matsumoto Koji, Kato Tomoyasu, Shiraishi Kouya, Yoshida Hiroshi	4. 巻 128
2. 論文標題 Utility of molecular subtypes and genetic alterations for evaluating clinical outcomes in 1029 patients with endometrial cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1582 ~ 1591
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-023-02203-3	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 Yoshida Hiroshi, Mizoguchi Chiharu, Saito Ayumi, Kitadai Rui, Yamamoto Kasumi, Nishikawa Tadaaki, Kato Tomoyasu, Yonemori Kan	4. 巻 65
2. 論文標題 Discordances in expression of human epidermal growth factor receptor 2 between primary and metastatic uterine carcinosarcoma: A proposal for HER2-targeted therapy specimen selection	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Annals of Diagnostic Pathology	6. 最初と最後の頁 152150 ~ 152150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anndiagpath.2023.152150	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 Yoshida Hiroshi, Uno Masaya, Ogimoto Keisuke, Kobayashi-Kato Mayumi, Tanase Yasuhito, Ishikawa Mitsuya, Kato Tomoyasu	4. 巻 42
2. 論文標題 Endometrioid Endometrial Carcinoma With NKX3.1 Expression in a Transgender Man: A Case Report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Gynecological Pathology	6. 最初と最後の頁 308 ~ 314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/pgp.0000000000000869	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
---------------------------	-----------------------	----

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