

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09591

研究課題名(和文) 分子遺伝学的な解析と臨床疫学的な観察から構築する遺伝性子宮体癌の管理指針

研究課題名(英文) Management of hereditary endometrial cancer based on molecular genetic analysis and clinical features

研究代表者

佐藤 直樹 (Sato, Naoki)

秋田大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：40447199

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)：リンチ症候群(LS)は、ミスマッチ修復(MMR)機構の障害により多種の関連癌が高頻度に発生する遺伝性腫瘍である。子宮体癌患者にLSの可能性を評価する分子遺伝学的解析を実施した。独自の臨床基準を用いた選択的スクリーニングと他の戦略とを比較し、費用対効果を検証した。各関連癌の発生リスク因子を分析し、LS女性に対する予防的リスク低減医療の有益性、適応時期について考察した。結果の一つとして、MMR機能障害子宮体癌の「MLH1メチル化群」と「LS疑い群」の特徴を明らかにし、Journal of Gynecologic Oncologyに報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

若年発癌・多発癌・家系内集積がLSの典型で、発症者は社会活動からの離脱を余儀なくされる。LS保因者のリスクは多様であり、変異遺伝子、変異部位・様式、年齢、家系・地域性を含む環境因子などによって各関連癌発生リスクも異なる。LSの効率的な識別法と適切な管理指針の構築によって、後続関連癌の発生予防や早期発見を導き、血縁者にも遺伝性評価と予防的医療を提案する機会となる。LS保因者に対する予知的検診、予防医療、個別化治療の未来展開は、社会保障費と人的損失を全体として削減する。

研究成果の概要(英文)：Lynch syndrome (LS) is caused by a germline mutation in the DNA mismatch repair (MMR) genes, and thus the cancer risk of LS is inherited in an autosomal dominant pattern. Performing molecular analyses on the tumors of endometrial cancer (EC) patients, we selected “suspected LS” as the candidates for genetic analyses. Genetic testing was performed to the candidates. We compared our proprietary screening strategy with other strategies to verify the cost effectiveness. We analyzed the risk factors for each LS-associated cancer. We examined the benefits and the timing of adaptation of preventive risk reduction for women with LS. We revealed the features of “MLH1 promoter hypermethylation” and “suspected-LS” in EC with MMR-deficiency. his result was reported to Journal of Gynecology Oncology. Based on research results, latest knowledge and clinical information, we are currently creating a dissertation of LS identification methods and practical management guidelines in EC.

研究分野：産婦人科学

キーワード：遺伝性子宮体癌 リンチ症候群 スクリーニング 遺伝学的検査 サーベイランス

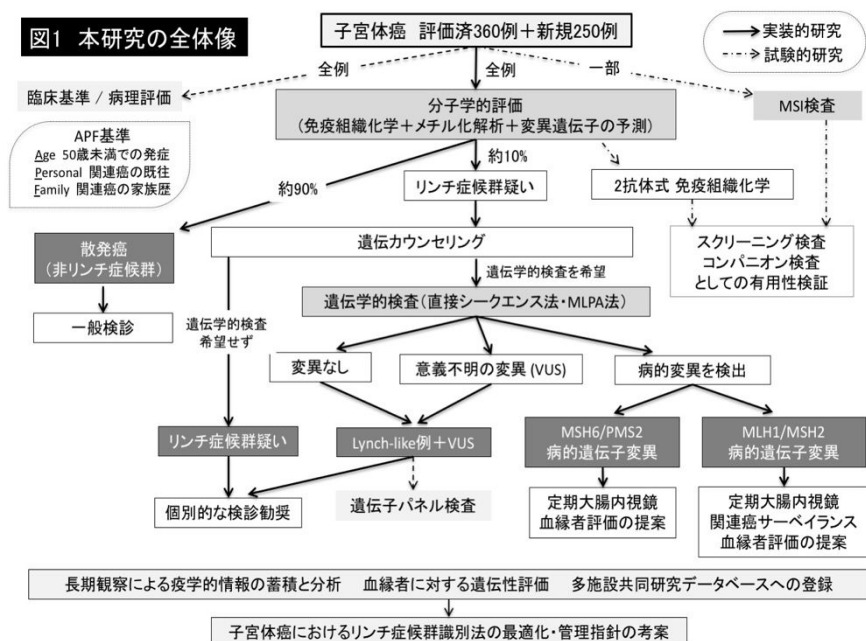
### 1. 研究開始当初の背景

高齢化が進む日本において、癌患者は増加し管理は肥大化し、医療費を含めた社会福祉予算は増大の一途を辿っている。癌診療と公的検診は品質と共に費用対効果の向上が求められており、環境的・遺伝的素因を踏まえた対象選別と科学的根拠に基づく予防医療と個別化医療の展開が急務である。遺伝性腫瘍は病的遺伝子変異の継承によって発生し、悪性腫瘍全体の5-10%を占める。リンチ症候群(LS)はミスマッチ修復(MMR)遺伝子(*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*)の生殖細胞変異を主な素因としたDNA修復機構の障害により、結腸直腸癌(CRC)・子宮体癌(EC)・卵巣癌・胃癌・胆道癌・尿路癌などの関連癌が高頻度に発生する常染色体優性遺伝の腫瘍症候群である。若年発癌・多発癌・家系内集積がLSの典型で、発症者は社会活動からの離脱を余儀なくされる。癌臨床でのLS識別は後続関連癌の発生予防や早期発見を導き、血縁者にも遺伝性評価と予防的医療を提案する機会となる。連鎖的に識別されたLS病原遺伝子変異の保持者(以下「LS保因者」と表す)に対する予知的検診、予防医療、個別化治療の未来展開は、社会保障費と人的損失を全体として削減する。LS保因女性における生涯リスクは、CRC 43-48%、EC 40-62%、卵巣癌 6-14%、胃癌 2-13%と推定され、CRCとECが主な前哨(センチネル)癌となる。優れた費用対効果と科学的根拠を踏まえ、CRC領域のガイドラインや米国関連学会は、CRC全例への分子学的LS評価とLS保因者への積極的な医療管理を推奨した。LSのスクリーニングは臨床基準から高感度な分子学的評価へと主軸が移り、遺伝学的検査の精度や効率は向上を続けている。MMR機能欠損腫瘍に対し特異的効果を示す抗PD-1抗体(免疫チェックポイント阻害剤)の開発と臨床試験が進み、コンパニオン検査に基づく臓器横断的な個別化治療の臨床展開がはじまっている。LS保因者に対する予防的医療介入も関連ガイドラインでは選択的医療として提起されている。

### 2. 研究の目的

ECにおけるLSの効率的な識別法と適切な管理指針の構築が本研究の主題である。研究成果は「遺伝性子宮体がん診療ガイドライン」構築の主軸根拠として、近未来の医療と社会福祉に貢献する。

### 3. 研究の方法



本試験に同意を得た EC 患者全例に対し分子学的評価を行う(免疫組織化学検査(図 2)、*MLH1* プロモーターのメチル化解析、MSI 検査)。

分子学的に選出された「LS 疑い例」に、遺伝カウンセリングを提供し、遺伝学的検査についての追加同意を得る。

患者末梢血を用いた遺伝学的検査を実施する。

我々の施設で考案した独自戦略である APF 基準の感度・特異度を検証する。統計学的解析と費用対効果分析により、独自戦略の有用性を既存手法と比較する。

2 抗体式免疫組織化学検査の有用性を検証する。

LS 疑い例で病的バリエーションを認めない、または意義不明の遺伝子変異 (VUS: variants of unknown significance) に対し遺伝子パネルを利用し、分子学的スクリーニングの偽陽性例に内包される他の遺伝性疾患を探索する。

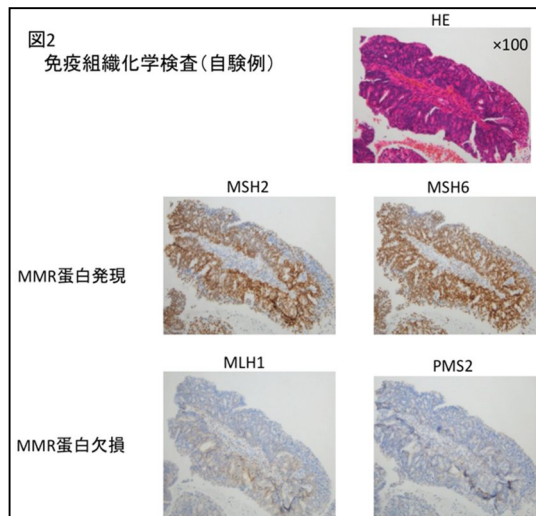
識別研究の結果・過程と最新知見や臨床情報に照らした分析によって EC における LS の識別法を最適化し、実用的な管理指針を考案する。

#### 4 . 研究成果

MMR 機能障害子宮体癌の「*MLH1* メチル化群」と「LS 疑い群」の特徴を明らかにした。*MLH1* 高メチル化子宮体癌は低分化度・進行症例の割合が多く、*MLH1* 高メチル化子宮体癌は MMR 機能障害を呈する子宮体癌における予後不良なサブグループであった。*MLH1* 高メチル化子宮体癌は抗 PD-1 抗体の適用対象となりうることを示唆した。この結果は *Journal of Gynecologic Oncology* に報告した。

Kaneko E, Sato N, Sugawara T, Noto A, Takahashi K, Makino K, Terada Y (2021) *MLH1* promoter hypermethylation predicts poorer prognosis in mismatch repair deficiency endometrial carcinomas. *Journal of Gynecologic Oncology*, 32:e79.

研究の結果・過程と最新知見や臨床情報に照らした分析によって、子宮体癌における LS の識別法や実用的な管理指針について現在論文作成中である。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 菅原多恵, 佐藤直樹, 有明千賀, 三浦康子, 牧野健一, 佐藤敏治, 清水大, 寺田幸弘	4. 巻 25
2. 論文標題 遺伝性乳癌卵巣癌に対する当院での診療体制構築と展望.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 秋田県産科婦人科学会誌	6. 最初と最後の頁 11-15
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 菅原多恵, 清水大, 牧野健一, 東海林なつみ, 佐藤直樹, 寺田幸弘	4. 巻 28
2. 論文標題 当院における遺伝性乳癌卵巣癌に対するリスク低減卵管卵巣摘出術の経験.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 秋田県産科婦人科学会誌	6. 最初と最後の頁 13-17
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 Kaneko E, Sato N, Sugawara T, Noto A, Takahashi K, Makino K, Terada Y	4. 巻 32
2. 論文標題 MLH1 promoter hypermethylation predicts poorer prognosis in mismatch repair deficiency endometrial carcinomas.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 e79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3802/jgo.2021.32.e79.	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4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 菅原多恵
2. 発表標題 当院における遺伝性乳癌卵巣癌に対するリスク低減卵管卵巣摘出術の経験.
3. 学会等名 第35回東北婦人科腫瘍研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 菅原多恵, 清水大, 牧野健一, 東海林なつみ, 佐藤直樹, 寺田幸弘
2. 発表標題 当院における遺伝性乳癌卵巣癌に対するリスク低減卵管卵巣摘出術の経験.
3. 学会等名 第201回秋田県産科婦人科学会学術講演会・秋田県産婦人科医会研修会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金子恵菜実, 佐藤直樹, 菅原多恵, 能登彩, 高橋和江, 五十嵐なつみ, 牧野健一, 佐藤敏治, 清水大, 寺田幸弘
2. 発表標題 MLH1遺伝子プロモーター高メチル化を伴う子宮内膜癌の臨床的特徴.
3. 学会等名 第73回日本産科婦人科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菅原多恵, 佐藤直樹, 金子恵菜実, 牧野健一, 佐藤敏治, 清水大, 寺田幸弘
2. 発表標題 認知の遅れたリンチ症候群関連子宮体癌の一例
3. 学会等名 第23回東北家族性腫瘍研究会
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
研究 分 担 者	菅原 多恵  (Sugawara Tae)  (40566163)	秋田大学・医学部附属病院・助教   (11401)	

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 分 担 者	金子 恵菜実  (Kaneko Enami)  (70838713)	秋田大学・医学部附属病院・医員     (11401)	

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