

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09636

研究課題名(和文) リンチ症候群疑い子宮内膜がん症例に対するスクリーニング手法の検討

研究課題名(英文) Screening method for endometrial cancer for women with suspected Lynch syndrome

研究代表者

石川 光也 (Ishikawa, Mitsuya)

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：00306820

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)：国立がん研究センターで病理学的に子宮体がんと診断された433症例に対して、リンチ症候群の発症に関わる生殖細胞系列変異を調べたところ、3.7%に病的バリエーションを認め、病的バリエーションを持つ症例と持たない症例での臨床病理学的な違いについて検討し、337例に対して腫瘍組織におけるMMRタンパク質の発現を免疫染色(IHC)で評価した。その内26.7%がMMR deficientもしくはMMR proficientであることを明らかにした。さらにMMR deficientに着目して、遺伝性腫瘍(リンチ症候群)と非リンチ症候群に分けて体細胞変異解析を実施したところ、リンチ症候群では予後が良好であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究を通して、一般的な子宮体がんにはリンチ症候群が4%前後含まれていることが明らかになるとともに、生殖細胞系列変異を持つ方が必ずリンチ症候群を伴う病態を反映するわけではないことが分かった。また生殖細胞系列変異を持つ子宮体癌症例は、そうでない症例に比べて予後良好であることも分かった。以上のことから、生殖細胞系列変異を持つ症例と持たない症例では、サーバイバンスが異なる可能性が示唆され、新たなバイオマーカーになりうる可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：We examined germline mutations in all exons of MSH2, MSH6, MLH1, and PMS2 involved in the development of Lynch syndrome in 433 pathologically diagnosed cases of uterine cancer at the National Cancer Center Hospital from 2011 to 2018, and detected pathological variants in 3.7% of cases. To investigate the clinicopathological differences between cases with and without pathological variants, the expression of MMR proteins (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) in tumor tissue was evaluated by immunostaining (IHC) in 433 cases, and 337 cases were evaluable. Of these, 26.7% were revealed to be MMR deficient (dMMR) or MMR proficient (pMMR). However, cases identified as pathological variants in germline mutations did not necessarily show dMMR. Furthermore, somatic mutation analysis was performed separately for hereditary tumors (Lynch syndrome) and non-Lynch syndrome, focusing on dMMR, and found that Lynch syndrome patients had a better prognosis. These may be new prognostic markers.

研究分野：婦人腫瘍学

キーワード：リンチ症候群 生殖細胞系列変異 体細胞異常

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

子宮体がんは比較的予後良好ながん種であるが、一部の症例で遺伝性腫瘍(リンチ症候群)が含まれている。リンチ症候群は、発症する個々のがんに臨床的に識別できるような明確な特徴が少ないため、リンチ症候群を正しく診断し適切な医学的管理を行うことが重要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、リンチ症候群のスクリーニングで用いられる臨床情報や免疫染色によるがん組織中の MMR (DNA mismatch repair) 蛋白発現の検出、ホットスポット体細胞変異の有無、さらに生殖細胞系列変異の病的バリエーションの情報を統合して解析することで、子宮体がんにおける病的バリエーションの臨床的意義を明らかにする。本研究を通して、子宮体がんを対象とした、リンチ症候群に対する精度の高いサーベイランス手法の構築のための基盤情報を取得する。

3. 研究の方法

国立がん研究センター中央病院を受診し、子宮体がんと診断された方で包括的同意が取得された症例を対象に、がん組織検体を用いたゲノムシーケンス並びに免疫染色(IHC)を実施し、リンチ症候群の予後解析を実施した。さらに生殖細胞系列変異の有無を検討するために、リンチ関連遺伝子に対して全エクソンに対するターゲットシーケンスを実施した。

4. 研究成果

MMR の機能喪失が腫瘍部でどれくらい認められるかを明らかにするため、まずは腫瘍部を対象とした体細胞変異スペクトラム並びに予後解析等を実施した。

研究代表者らは、日本人子宮内膜がん患者の予後予測における分子プロファイルおよび遺伝子変異の有用性を検討した(図1)。2つの独立したコホートから得られた合計1,029名の子宮内膜がん患者を、4つの分子サブタイプ群に分類した。主要評価項目は無再発生存率(RFS)、副次評価項目は全生存率(OS)であった。初回手術を受けた265名の患者のうち、免疫組織化学的な分類では、DNAポリメラーゼ ϵ エキソヌクレアーゼドメイン変異のある患者の予後は良好であり(RFSとOS)、特異的分子サブタイプなし(NSMP)およびミスマッチ修復タンパク質欠損のある患者(dMMR)の予後は中間であり、p53たん白質の発現異常(p53abn)患者は予後が最も悪かった($P < 0.001$)(図2、3)。NSMP群では、KRAS変異型とARID1A野生型が他のゲノム特性よりも有意に悪く、5年RFS(41.2%)であった($P < 0.001$)。再発/進行期子宮内膜患者($n = 764$)を対象にサブタイプの分布を検討したところ、最初の手術を受けた患者群と有意に異なっていた($P < 0.001$)。再発/進行した患者のうち、51.4%は分子標的治療を受ける機会があった(図4)。分子プロファイルは、子宮内膜がん患者の予後と分子標的治療への適格性を判断するのに有用なツールであることを明らかにした。

図1. 本研究に用いた症例のコンソートダイアグラム

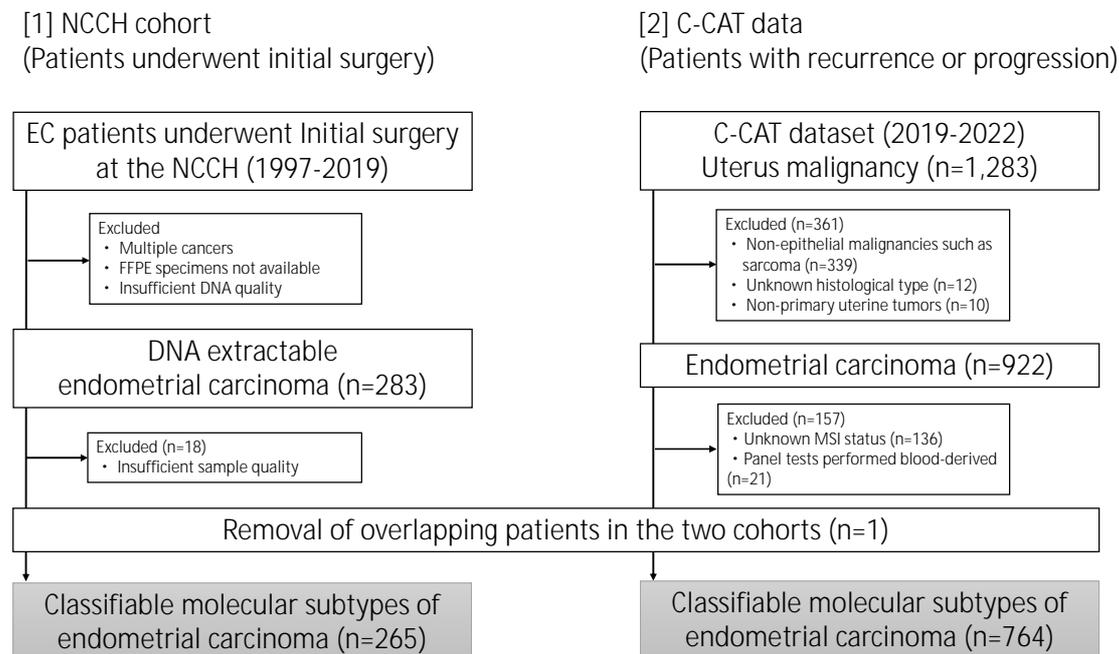


図 2 国立がん研究センター中央病院にて初回手術を受けた 265 名の患者の分子サブタイプの内訳

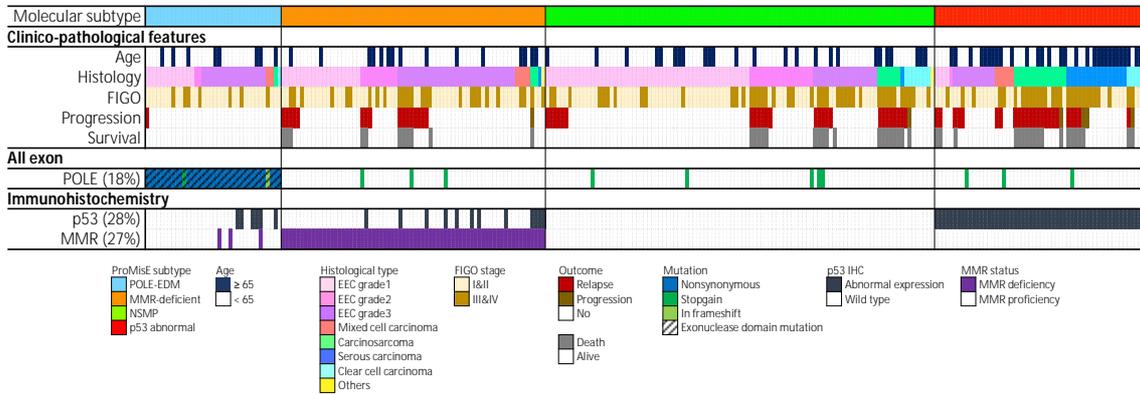


図 3 [1] サブタイプ別の予後解析、[2] NSMP 群における層別解析

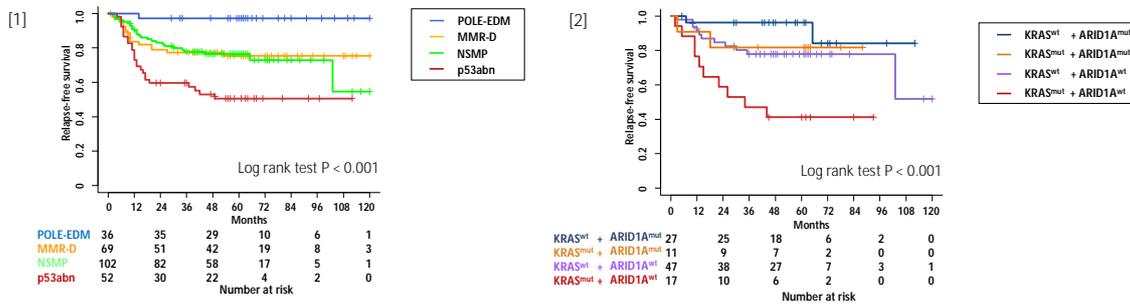
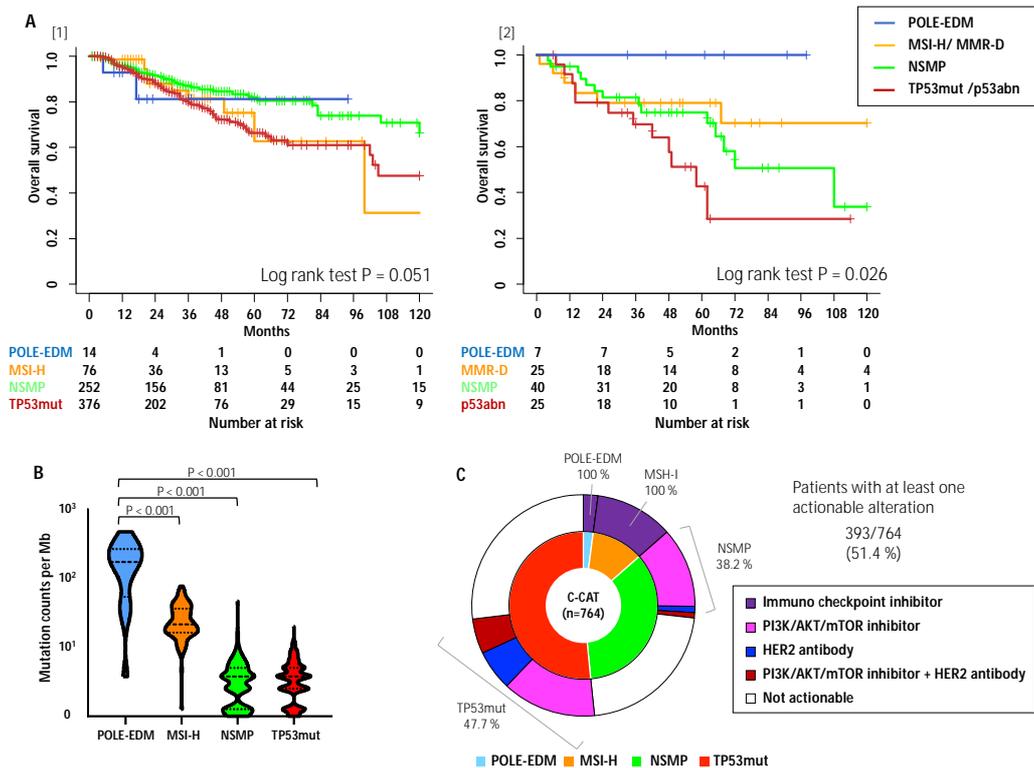


図 4 再発/進行期子宮内膜患者 764 例とした予後解析並びに分子標的薬の適合性の割合



さらに症例数を拡張し、臨床で良く用いられる免疫染色を用いて、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2* 全ての遺伝子に対して実施した。2011 年～2018 年に国立がん研究センター中央病院で病理学的に子宮体がんと診断された 433 症例に対して、リンチ症候群の発症に関わる *MSH2*、*MSH6*、*MLH1*、*PMS2* の全エクソンを対象に生殖細胞系列変異を調べたところ、3.7%に病的バリエントを認めた。病的バリエントを持つ症例と持たない症例での臨床病理学的な違いについて検討するため、433

例に対して腫瘍組織における MMR タンパク質 (MLH1、MSH2、MSH6、PMS2) の発現を IHC で評価したところ、337 例が評価可能であった。その内 26.7% が MMR deficient (dMMR) もしくは MMR proficient (pMMR) であるかを明らかにした。しかし、生殖細胞系列変異で病的バリエーションとして認められた症例が、必ずしも dMMR を示すわけではなかった。さらに dMMR に着目して、遺伝性腫瘍 (リンチ症候群) と非リンチ症候群に分けて体細胞変異解析を実施したところ、リンチ症候群では予後が良好であった。一方非リンチ症候群において、がん組織中の *TP53* 遺伝子が失活している症例は、失活していない症例に比べて予後不良であった。これらは、新たな予後予測マーカーになりうる。上記に則した内容について、現在論文投稿準備中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

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 .
2. 論文標題 Clinical impact of genetic alterations of <i>CTNNB1</i> 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 .
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	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 .
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 .
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 Nagai Tomoyuki, Shimada Muneaki, Tokunaga Hideki, Ishikawa Mitsuya, Yaegashi Nobuo	4. 巻 52
2. 論文標題 Clinical issues of surgery for uterine endometrial cancer in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 346 ~ 352
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jjco/hyab211	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, 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 Kato MK, Yoshida H, Uehara T, Uno M, Ishikawa M, Miyasaka N, Kato T.	4. 巻 60(2)
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 Taiwan J Obstet Gynecol .	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 石川光也, 藤井えりさ, 杉浦由紀子, 米岡完, 加藤真弓, 棚瀬康仁, 宇野雅哉, 加藤友康
2. 発表標題 当院におけるリンチ症候群と子宮体癌発症に関する調査
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石川光也
2. 発表標題 リンチ症候群女性における悪性疾患発生状況の解析
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会
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	吉田 裕 (Yoshida Hiroshi) (70750751)	国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・医員 (82606)	
研究 分担者	白石 航也 (Shiraishi Kouya) (80609719)	国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・部門長 (82606)	

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