

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：82606

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K18207

研究課題名(和文) 子宮体部類内膜癌Grade3に対する治療標的となる遺伝子異常の同定

研究課題名(英文) Identification of actionable genetic alteration for grade 3 endometrial endometrioid carcinoma

研究代表者

加藤 真弓 (Kato, Mayumi)

国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・医師

研究者番号：90869893

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は類内膜がんG3における日本人集団の体細胞変異の頻度を明らかにし、新たな予後不良因子の同定や分子標的薬の恩恵が受けられる集団の特定を目的とした。PTEN, ARID1A, TP53, PIK3CA変異が子宮体がんG3の日本人集団の30%以上で検出された。また、CTNNB1変異は生存/再発ともに予後不良因子であった。TCGAデータと比較して日本人集団でPOLEとTP53変異が有意に多かった。G3 74症例中53例(71.6%)にActionable変異を認めた。さらに、本研究の結果をProMisEによる分子プロファイリングによる予後分類に当てはめたところアジア人でも同様の結果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

国外ではTCGAによる全エクソンシーケンスといった大規模ゲノム解析が既に行われており、欧米では既に遺伝子パネル検査が日常診療として実施されており、十万人レベルでのゲノムデータがGENIEなどに公開されている。しかし、近年増加傾向にある日本人子宮体がんに対するゲノム解析はほとんど行われておらず、令和元年から始まった遺伝子パネル検査は全国でも月数百例と欧米と同等のレベルになるにはまだ年月を必要としている。本研究は日本人に対するゲノム医療を推進させるための重要な研究データとなり得た。子宮体癌Grade3の中でも特に予後不良な集団が分子標的薬の恩恵を受けられる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：To identify prognostic factors in patients with grade 3 endometrial endometrioid carcinoma (G3 EEC), we evaluated the spectrum of genomic alterations and examined whether previously reported molecular subtypes of endometrial carcinoma were adapted to clinical outcome prediction. We classified the patients into four risk groups of the disease based on the ProMisE. Genomic alterations in PTEN, ARID1A, TP53, and PIK3CA were detected in more than 30% of the patients. Overall survival and recurrence-free survival of patients with genomic alterations in CTNNB1 were poorer than those of patients with wild-type CTNNB1. Compared with that of alterations prevalent in Caucasians, the frequency of genomic alterations in POLE and TP53 was higher in our study than in The Cancer Genome Atlas dataset. The CTNNB1 mutation is a potential novel biomarker for the prognosis of patients with G3EEC, and prognosis classification using ProMisE may help screen Japanese patients with the disease.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：CTNNB1変異 ProMisE study

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

子宮体癌患者は世界中で増加傾向にある。2018年には38万人を超える患者が新たに子宮体癌と診断され、日本に限ってみても、子宮体癌は婦人科悪性腫瘍の中で最も多い腫瘍であり、食生活の変化(肥満)や分娩回数の減少などで増加傾向にある。子宮体癌は一般的に2つのサブタイプに分類される。Type1はエストロゲン依存性であり、PTEN inactivationが認められる頻度が高く、TP53 mutationの頻度は低いと報告されている。一方、Type2はエストロゲン非依存性で9割にTP53 mutationを認めるとされており、type1と比較してよりaggressiveな臨床経過を辿ることが知られている。Type1には類内膜癌G1/G2が含まれ、早期癌において5年生存率は90%以上であり、非常に予後良好である。今回対象としている類内膜癌G3は漿液性癌や明細胞癌とともにtype2に分類される。いくつかのケースシリーズでは類内膜癌G3は漿液性癌および明細胞癌の生存率とほぼ同様と報告されている一方で、SEERのデータベースを用いた後ろ向きレビューを含む複数のスタディでは類内膜癌G3は漿液性癌および明細胞癌と比較して明らかに予後良好と報告されている。また、類内膜癌G3の再発リスクに関してモリスク分類法(PORTEC-1, GOG99, SPAL, ESMO, ESMO-modified)ごとに再発リスクが異なっており、術後補助療法を行うべきかどうかについても依然意見の分かれるところである。このように類内膜癌G3に対する予後および適切な治療に関しては相反する報告があり、未だ確立されていないのが現状である。類内膜癌G3における日本人集団の体細胞変異とactionable mutationの頻度を明らかにし、新たなリスク層別や治療戦略の発見を目指す必要があると考えた。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、未だ解明されていない日本人子宮体部類内膜がんG3に対するホットスポット体細胞変異や分子標的薬の適応となるactionable変異を同定するとともに、欧米人子宮体部類内膜がんG3との比較検討を行うことで、共通した遺伝子異常の有無や予後・臨床病理学的因子との関連解析を行い、治療方針決定のための基盤的情報の取得を目指した。本研究の独自性は下記の通りである。

(1) 日本人子宮体部類内膜がんG3を対象としたゲノム解析は、子宮体癌の約10%と症例数が少ないためほとんど行われていない。また単施設での検討のため、診療情報などが統一されており、精度の高い研究を実施することが可能である。

(2) 子宮体部類内膜がんG3の再発リスクに関わる因子の同定並びにactionable変異の頻度や分布を明らかにすることで、令和元年より始まったがん遺伝子パネル検査のエビデンス構築にも寄与できる点が挙げられる。

### 3. 研究の方法

本研究の対象は、1998年-2018年に国立がん研究センター中央病院で手術療法を受けたFIGO I-IV期の子宮体部類内膜がんG3患者のうち研究同意が得られており、かつ手術時の余剰試料が得られた症例を対象とした。ホルマリン固定パラフィン包埋標本よりQIAamp FFPE DNA kitを用いてDNAを抽出した。50遺伝子に対するホットスポット変異が検出できるThe Ion AmpliSeq Cancer Hotspot Panel v2を用いてAmplicon Sequenceを実施し、207ヶ所のプライマーペアにより50のがん遺伝子、がん抑制遺伝子、約2800の変異を網羅的に探索した。変異はTCGAとClinVarに”pathogenic/likely pathogenic”もしくは、”oncogenic/likely oncogenic”な変異として登録されているものを選択した。また、カスタムチップを用いてPTENやTP53遺伝子の全エクソン領域の追加シーケンスを実施し、欧米人子宮体部類内膜がんG3との体細胞変異の頻度や分布の違いを明らかにした。

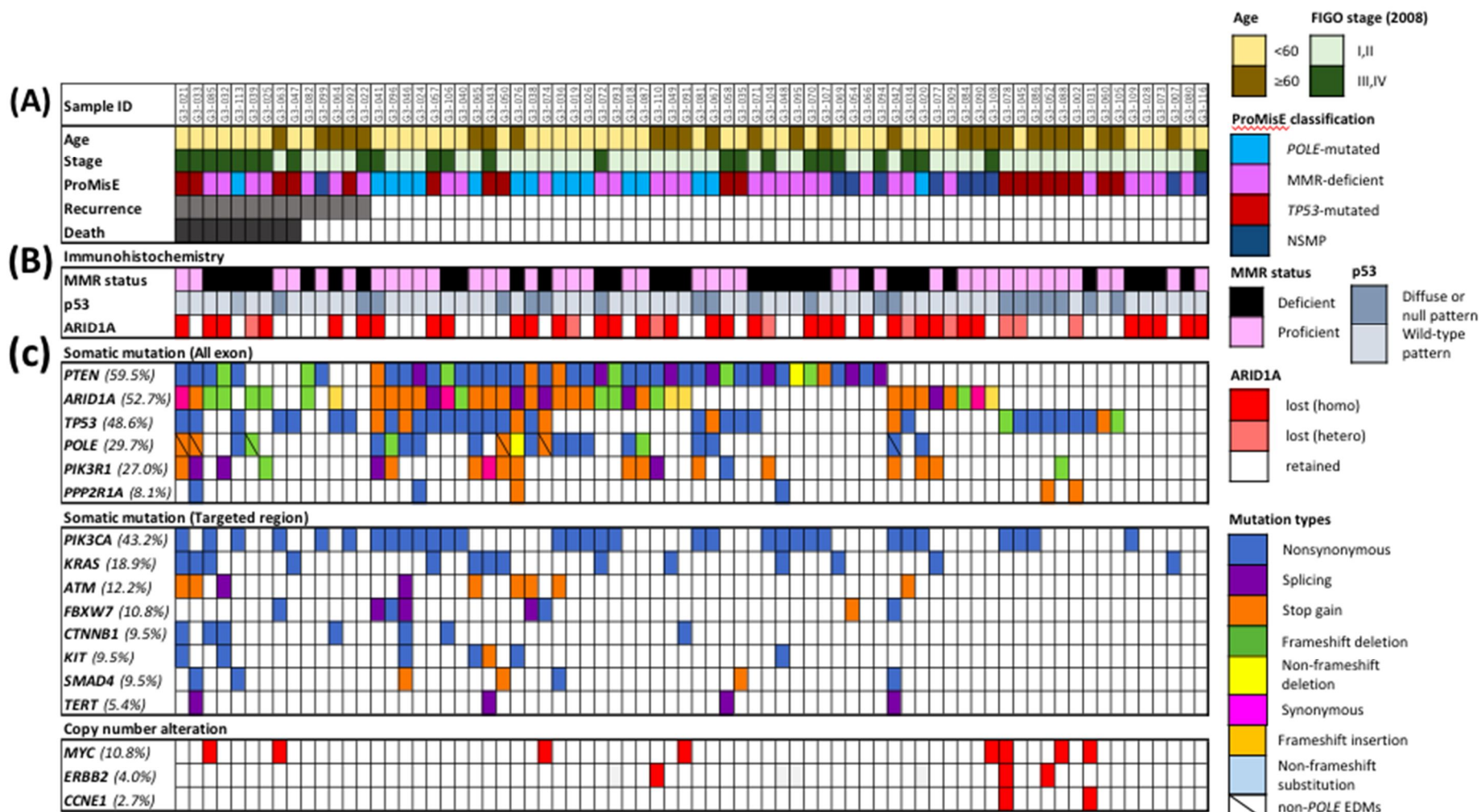
### 4. 研究成果

PTEN, ARID1A, TP53, PIK3CA変異が子宮体がんG3の日本人集団の30%以上で検出された(図1)。また、CTNMB1変異は生存/再発ともに予後不良因子であった(図2)。さらにTCGAデータと比較して日本人集団でPOLEとTP53変異が有意に多かった。それ以外の遺伝子変異の頻度は、欧米人と大きく変わらなかった(表1)。G3 74症例中53例(71.6%)にActionable変異を認めており、分子標的薬の恩恵が得られる可能性が示唆された。最近ではProMisEによる分子プロファイリングによる予後分類がされており本研究の結果をProMisE studyの分類に当てはめたとところアジア人でも同様の結果が得られた(図3)。本研究でアジア人を対象としたゲノム解析を施行したことで報告の少ない子宮体癌G3の新たなアジア人データを提示することができたと考えた。上記知見はCancer Scienceに投稿し2022年5月に受理された。

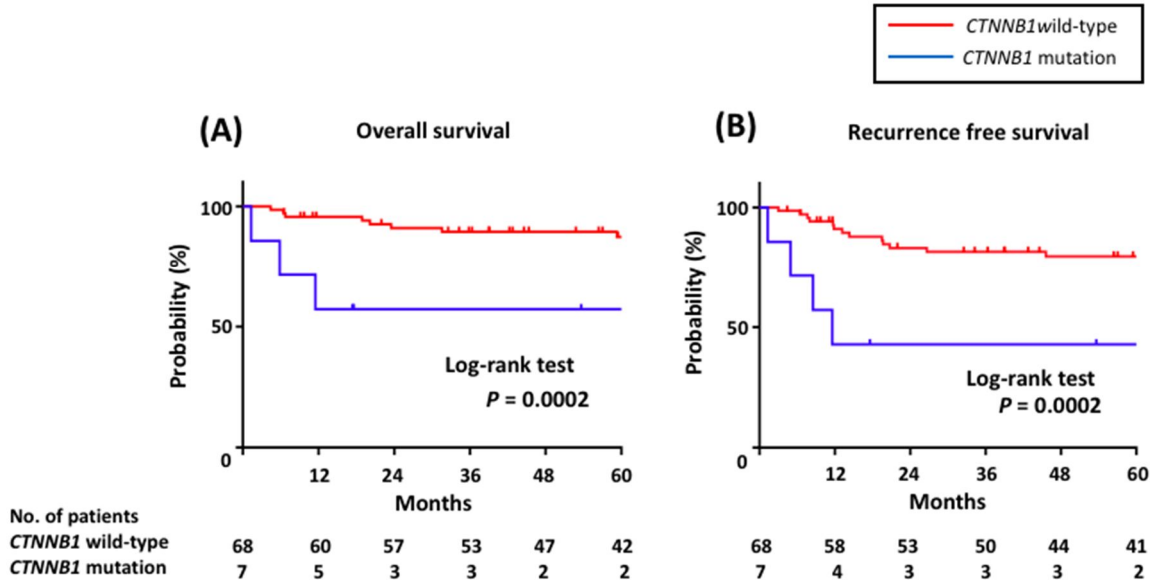
(表 1) 子宮体癌 Grade3 の欧米人とアジア人での変異パターンの比較

| Variable                | Our study<br>(n = 74) | TCGA database<br>(n = 132) | P value* |
|-------------------------|-----------------------|----------------------------|----------|
| Age                     |                       |                            |          |
| Median (range) [year]   | 57 (37-80)            | 64 (53-90)                 | <0.01    |
| <i>PTEN</i> mutation    | 44 (59.5%)            | 91 (68.9%)                 | 0.17     |
| <i>ARID1A</i> mutation  | 39 (52.7%)            | 61 (46.2%)                 | 0.45     |
| <i>TP53</i> mutation    | 36 (48.6%)            | 40 (30.3%)                 | 0.01     |
| <i>PIK3CA</i> mutation  | 32 (43.2%)            | 61 (46.2%)                 | 0.79     |
| <i>PIK3R1</i> mutation  | 20 (27.0%)            | 30 (22.7%)                 | 0.60     |
| <i>POLE</i> mutation †  | 16 (21.6%)            | 13 (9.8%)                  | 0.02     |
| <i>KRAS</i> mutation    | 14 (18.9%)            | 30 (22.7%)                 | 0.64     |
| <i>CTNNB1</i> mutation  | 7 (9.5%)              | 19 (14.4%)                 | 0.42     |
| <i>PPP2R1A</i> mutation | 6 (8.1%)              | 10 (7.6%)                  | 1.00     |

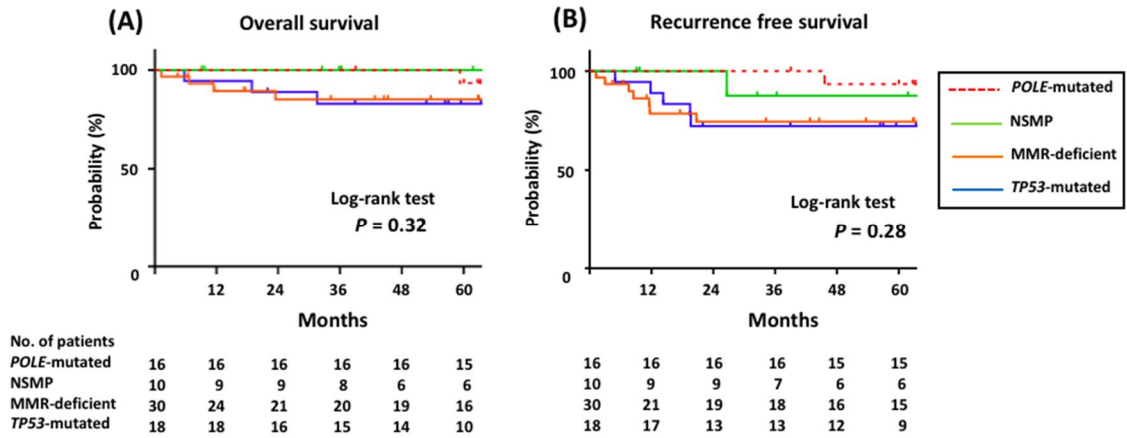
\*Fisher's exact test, † *POLE* exonuclease domain mutations only



(図 1) 子宮体がん Grade3 75 例の遺伝子変異プロファイル



(図2) CTNNB1 変異の有無での Kaplan-Meier 生存曲線



(図3) ProMisE による分子プロファイリングによる予後分類ごとの Kaplan-Meier 生存曲線

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 3件）

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>Kato MK   | 4. 巻<br>-       |
| 2. 論文標題<br>Clinical impact of genetic alterations of CTNNB1 in patients with grade 3 endometrial endometrioid carcinoma | 5. 発行年<br>2022年 |
| 3. 雑誌名<br>Cancer Sci.   | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1111/cas.15328.   | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>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<br>-       |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Kato MK  | 4. 巻<br>60            |
| 2. 論文標題<br>Unique prognostic features of grade 3 endometrioid endometrial carcinoma: Findings from 101 consecutive cases at a Japanese tertiary cancer center. | 5. 発行年<br>2021年       |
| 3. 雑誌名<br>Taiwan J Obstet Gynecol.   | 6. 最初と最後の頁<br>238-244 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.tjog.2020.12.005.   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Kato MK  | 4. 巻<br>27      |
| 2. 論文標題<br>Loss of ARID1A Expression as a Favorable Prognostic Factor in Early-Stage Grade 3 Endometrioid Endometrial Carcinoma Patients | 5. 発行年<br>2021年 |
| 3. 雑誌名<br>Pathol Oncol Res.  | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.3389/pore.2021.598550.   | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>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<br>-       |

〔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<br>加藤真弓                            |
| 2. 発表標題<br>本邦における子宮体部類内膜癌G3の体細胞遺伝子変異プロファイル |
| 3. 学会等名<br>第72回日本産婦人科学会学術講演会               |
| 4. 発表年<br>2021年                            |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>加藤真弓                                  |
| 2. 発表標題<br>本邦における子宮体部類内膜癌G3予後不良症例の体細胞遺伝子変異プロファイル |
| 3. 学会等名<br>第62回婦人腫瘍学会学術講演会                       |
| 4. 発表年<br>2021年                                  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(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 |
|---------|---------|
|         |         |