

令和 6 年 9 月 20 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18235

研究課題名（和文）子宮頸部胃型腺癌の治療標的となる遺伝子異常の同定

研究課題名（英文）Elucidation of actionable genomic alterations of gastric-type cervical adenocarcinoma

研究代表者

廣瀬 宗（Hirose, Sou）

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：90869554

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）：2015年から2020年5月までに、外科的に切除された子宮頸部胃型腺癌14例を対象とした。14例の組織からDNAを別々に抽出した。全エクソンシーケンスを施行し、検出されたバリエーションを精査した。これにより、遺伝子変化の種類や高頻度に遺伝子変化をきたした遺伝子が同定された。Tumor Mutation Burdenは全癌種では中程度と考えられ、遺伝子変化の共存・相互排他性についても示された。また、発がんに寄与していると考えられる遺伝子の候補も挙げられ、Mutational signatureも3種明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、子宮頸部胃型腺癌が有する遺伝子変化のプロファイルが明らかとなり、発がんのメカニズムや治療標的となる遺伝子変化を同定するうえで大きな情報が得られた。これにより、予後不良で治療抵抗性である子宮頸部胃型腺癌の戦略を考えていくうえで、基礎的なデータを得られたといえる。今後更なる症例の蓄積と、臨床病理学的な因子との関連解析により、子宮頸部胃型腺癌の治療標的を同定していく。

研究成果の概要（英文）：We designed this cohort to elucidate the profile of genomic alterations in cervical gastric-type adenocarcinoma and to elucidate the mechanism of carcinogenesis. Fourteen cases of gastric-type adenocarcinoma of the cervix surgically resected at four Jikei University Hospitals from 2015 to May 2020 were included in the study. Pathology slides of the 14 cases were reviewed to confirm tumor histology, and DNA was extracted separately from tumor tissue and normal tissue from formalin-fixed paraffin-embedded tissue from each case separately. Whole exome sequencing was performed to scrutinize the variants detected. The Tumor Mutation Burden was considered to be moderate in all cancer types, indicating the coexistence and mutual exclusivity of genomic alterations. Candidate genes that may contribute to carcinogenesis were also identified, and three mutational signatures were identified.

研究分野：子宮頸がん

キーワード：子宮頸部胃型腺癌

1.研究開始当初の背景

最近の研究から、子宮頸部腺癌（ECA）は HPV 関連型と HPV 非依存型（HPV 型）に分けられることが明らかになっている。子宮頸部胃型腺癌（GAS）は、最も頻度の高い HPV 型であり、予後不良で治療抵抗性を示し、ECA とは異なる亜型である。

小葉性内頸部腺過形成（LEGH）は、GAS の前駆症状のひとつであると推定されている。GAS は病理組織学的には胃型形質に分化した粘液性腺癌であり、明瞭な細胞境界を持ち、透明または淡い好酸性の細胞質を有している。

GAS バリエーションに関する解析はほとんどなく、がん関連遺伝子の標的配列の解析のみである。そんな中でもこれまでの報告では、TP53、MSH6、CDKN2A、CDKN2B、POLE などの遺伝子の変異が非常に多いことが示されている。

2.研究の目的

GAS のゲノム変化のプロファイルを解明し、病態を明らかにするために、われわれはこのコホートを計画した。

3.研究の方法

2015 年から 2020 年 5 月までに、東京慈恵会医科大学附属 4 病院で外科的に切除された GAS14 例を対象とした。

14 例の病理スライドを検討した結果、腫瘍の組織型が確認され、そのうち 3 例には LEGH の関連成分が認められた。各症例において、ホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いて、GAS、正常組織、LEGH（存在する場合）の DNA を別々に抽出した。

GAS の分子的特徴を全エクソームシーケンスにより調べ、一塩基および挿入/欠失を評価した。

4.研究成果

14 人の患者の平均年齢は 48.9 歳、患者の半数は III 期であり、傍組織浸潤をきたした症例はなく、卵巣転移が 2 例、リンパ節転移が半数であった。CCRT を含む Neo-Adjuvant 療法を受けた患者は 3 人、Adjuvant 療法を受けた患者は 11 人であった。

このコホートでは 1788 の変異が解析され、体細胞腫瘍の平均深さは以下の通りであった。検出された変異のほとんどがミスセンス変異、一塩基変異であった。一塩基変異のほとんどは C から T または T から C への一塩基置換であった。

FLG と *MUC17* が最も多くの症例で変異しており、次いで *LILRB3*、*MUC5B*、*STK11*、*TP53* であった。2 つの症例では腫瘍の変異量が多く、1 メガベースあたり約 7 個であった。さらに、GAS の Tumor mutation burden を TCGA データセットの他のがん種と比較すると、中等度であった。

また、遺伝子変化の共起性と相互排他性を調べた。以下の遺伝子の組み合わせは有意に共起

していることが示された。また、ある遺伝子の組み合わせは有意な相互排他性を示した。がんドライバー遺伝子を検出するために、我々は oncodrive CLUST というアルゴリズムを用いた。このアルゴリズムは、がんを引き起こす遺伝子の変異のほとんどが、少数の特定の遺伝子座（ホットスポット）に濃縮されるという原理に基づいている。この解析の結果、*KMT5A*、*MGST3* に続いて、*OR8G5*、*NBPF9*、*OR2T2*、*LILRA4* といったがんドライバー遺伝子の候補が示された。

最後に、変異シグネチャー解析を行った。

COSMIC データベースの 3 塩基の中心塩基の変異パターンから、最適化された 3 つの置換が選択された。SBS6 は DNA ミスマッチ修復異常として知られている。SBS5 は、ERCC2 変異のある膀胱がんやタバコの喫煙による多くのがん種で増加していることが示されている。SBS1 の 5-メチルシトシンのアミノ化は老化のシグネチャーとして知られている。

結論として、頻度の高い遺伝子変化、Tumor mutation burden は全がん種の中で中等度であること、がんドライバー遺伝子の候補が示された。また、変異シグネチャー解析により、3 種類の変異シグネチャーが示された。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 Sou Hirose
2 . 発表標題 Genomic alteraion profiles of Gastric-type cervical adenocarcinoma
3 . 学会等名 第74回日本産科婦人科学会学術講演会
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 廣瀬 宗
2 . 発表標題 Genomic alteration profiles of Gastric-type cervical adenocarcinoma
3 . 学会等名 第74回日本産科婦人科学会学術講演会
4 . 発表年 2022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
--	---------------------------	-----------------------	----

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