

令和元年6月14日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11129

研究課題名(和文) 子宮体癌における統合的ゲノム・エピゲノム解析に基づく新規分子標的治療の探索

研究課題名(英文) Comprehensive genomic and epigenomic analyses exploring novel molecular targeted therapy for endometrial cancer

研究代表者

水口 剛雄 (Minaguchi, Takeo)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：40372396

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：当科において初回手術を施行した子宮体癌検体の解析から得られたゲノム情報に加え、エピゲノム情報に関して、臨床病理学的因子や予後との関連性を統合的に解析した。マイクロサテライト不安定性は免疫チェックポイント機構を亢進することにより術後化学療法感受性を低下させ、予後不良に影響している可能性が示唆された。一方、術後放射線照射はp53正常群では予後を改善するが、p53異常群では改善せず、p53の異常は術後放射線治療の感受性を低下させることで、予後不良因子となっている可能性があり、子宮体癌では化学療法と放射線療法の感受性が、異なる機序により制御されている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

子宮体癌の初回治療は現在、手術療法を基本として、臨床病理学的リスク因子の有無により術後化学療法または/および術後放射線療法を追加する。今回、ゲノム・エピゲノム異常を統合的に解析することにより、術後化学療法および術後放射線療法に対する感受性が、それぞれ異なる機序により制御されている可能性が示唆され、ゲノム・エピゲノム解析結果により術後追加治療を選択することで、子宮体癌患者の予後を更に改善できる可能性がある。今後これらの結果から、予後改善のための新たな分子標的治療や、ゲノム・エピゲノム異常に基づいた新たな管理法の開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：We obtained epigenomic information in addition to genomic information such as protein and gene abnormalities in surgical specimens from patients with endometrial cancer who received primary surgeries at our institution. Associations of genomic and epigenomic information with clinicopathological factors and treatment outcome were comprehensively analyzed. We found that microsatellite instability may attenuate sensitivity to adjuvant chemotherapy through enhancing the immune checkpoint system, leading to poor prognosis. Adjuvant radiotherapy improved survival in patients with wild-type p53, but not in those with mutant p53, suggesting that p53 may contribute to poor prognosis through attenuating radiosensitivity. Taken together, it is suggested that chemosensitivity and radiosensitivity may be regulated by distinct mechanisms in endometrial cancer.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：子宮体癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年国内では、ライフスタイルの欧米化によるメタボリックシンドロームの増加と、晩婚化・少子化といった女性のライフサイクルの変化に伴い、子宮内膜への内因性エストロゲン作用の増加により、子宮体癌の罹患率が依然として増加傾向にあり、ついに子宮頸癌の罹患率を追い越している。またこれまでに、各種癌の様々な原因遺伝子が報告されており、最近ではそれらを標的とする数多くの分子標的治療薬が開発され、個々の癌が持つ遺伝的特徴に基づき、オーダーメイド治療を行う gene targeting therapy が盛んになりつつある。個々の癌における遺伝子情報に基づいて、より多くのベネフィットが期待できる患者群を同定することは臨床的に重要であるばかりでなく、分子標的薬は高価であり医療経済学的にも重要である。我々はこれまでに、当科で初回治療を施行した子宮体癌症例において、PTEN および p53 癌抑制遺伝子変異の結果としての蛋白発現異常と、患者の予後が有意に相関することを報告してきた。すなわち蛋白発現パターンで症例を分類すると、p53 陽性かつ PTEN 陽性の患者が最も予後不良であり、これら両蛋白をターゲットとする分子標的治療は予後を著明に改善する可能性がある。PTEN 蛋白の位置する PI3-kinase/Akt シグナル経路上では現在数多くの分子標的治療薬が開発され、我々はこれまでに卵巣癌細胞株の PI3-kinase/Akt シグナル経路上の遺伝子変異の有無と、同経路に対する分子標的治療薬に対する感受性とが有意に相関し、一方従来の抗癌剤に対する感受性とは相関しないことを報告してきた。このように癌のゲノム情報が子宮体癌においても分子標的治療薬に対する感受性を予測できる可能性がある。一方で子宮体癌の遺伝子異常にはゲノム異常に加え、エピゲノム異常も存在することが知られている。すなわち、子宮体癌の原因遺伝子には癌抑制遺伝子の他に、ミスマッチ修復遺伝子があり、これらの遺伝子異常は遺伝性（リンチ症候群）および散発性両者の子宮体癌を引き起こすことが知られ、MLH1 遺伝子プロモーター領域のメチル化は散発性子宮体癌の原因である。またマイクロサテライト不安定性や、microRNA の発現が子宮体癌の予後と関連することも近年報告されている。このようなエピゲノム情報の解析をさらに追加し、全ての結果を統合的に解析することにより、新規の治療標的分子を同定できる可能性がある。

2. 研究の目的

子宮体癌組織におけるエピゲノム異常を解析し、遺伝子変異・蛋白発現解析の結果に加えて統合的に評価を行い、患者の治療効果・予後を予測できる因子を同定することにより、新規の分子標的治療や管理法の開発に役立てることを目指す。

3. 研究の方法

当科での初回手術症例の子宮体癌組織においてエピゲノム異常の解析を行い、臨床病理学的因子、治療内容、予後などを含めた臨床情報との関連性を、これまでに得られた遺伝子変異・蛋白発現の結果に加え、統合的に解析した。

4. 研究成果

マイクロサテライト不安定性は腫瘍微小環境において免疫チェックポイント機構を亢進することにより術後化学療法への感受性を低下させ、予後不良に影響している可能性が示唆された。一方、術後放射線照射は p53 正常群では予後を改善するが、p53 異常群では改善せず、p53 の異常は術後放射線治療の感受性を低下させることで、予後不良因子となっている可能性があり、子宮体癌では化学療法と放射線療法の感受性がそれぞれ異なる機序により制御されていることが

示唆された。子宮体癌の初回治療は現在、手術療法を基本として、臨床病理学的リスク因子の有無により術後化学療法または/および術後放射線療法を追加するが、ゲノム・エピゲノム異常解析の結果により、術後追加治療を選択することで、予後を更に改善できる可能性がある。今後これらの結果から、子宮体癌の予後改善のための新たな分子標的治療や、ゲノム・エピゲノム異常に基づいた管理法の開発が期待される。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

Shuang Zhang, Takeo Minaguchi, Ayumi Shikama, Shuling Liu, Bouchra Lachkar, Nobutaka Tasaka, Azusa Akiyama, Manabu Sakurai, Sari Nakao, Hiroyuki Ochi, Toyomi Satoh, Survival analyses based on tumor microenvironment profile in endometrial carcinoma, 第 70 回日本産科婦人科学会学術講演会, 2018 年

Shuang Zhang, Takeo Minaguchi, Ayumi Shikama, Shuling Liu, Bouchra Lachkar, Nobutaka Tasaka, Azusa Akiyama, Manabu Sakurai, Sari Nakao, Hiroyuki Ochi, Toyomi Satoh, PD-L1 EXPRESSION IS AN INDEPENDENT PROGNOSTIC FACTOR FOR SURVIVAL IN ENDOMETRIAL CARCINOMAS, 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society, 2018 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：佐藤 豊実

ローマ字氏名：SATOH, toyomi

所属研究機関名：筑波大学

部局名：医学医療系

職名：教授

研究者番号（8桁）：80344886

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。