

# 閉経後の女性に好発するタイプ2子宮体がんのエピゲノム異常の 効率的診断による個別化至適治療法の実現

慶應義塾大学医学部がん免疫研究部門

専任講師 井上 聡

(共同研究者)

東京大学附属病院ゲノム診療部 部長 織田 克利

## はじめに

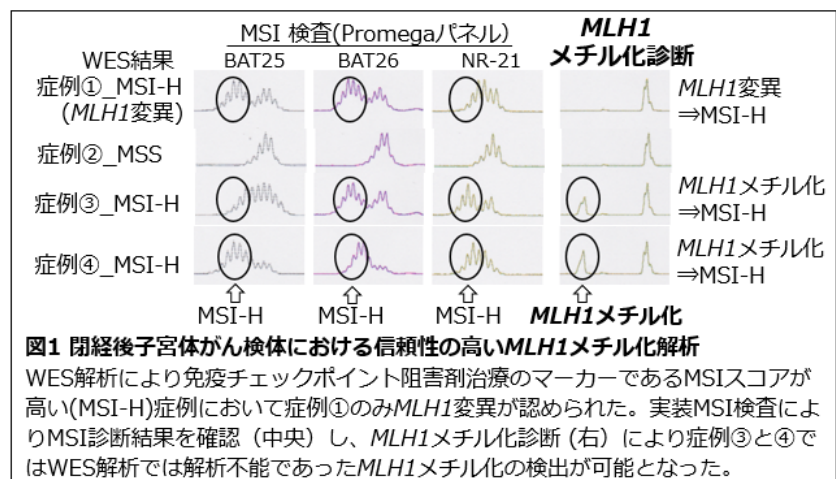
閉経後に好発するタイプ2子宮体がんは発症率が増加傾向にあり、予後が不良である。主な原因として早期発見が難しいことに加え、治療法選択の指標となるゲノム・エピゲノム異常の検出法が不十分であることが挙げられる。ゲノム解析により、子宮体がんにおいては、DNA損傷修復遺伝子 (*MLH1*、*BRCA1*、*RAD51C*など) 変異に加え、エピゲノム異常 (プロモーター領域のメチル化による発現量の低下) が報告されている。これらの異常を伴う症例は免疫チェックポイント阻害剤やPARP阻害剤の治療効果が高いため、精度の高い診断をすることでゲノム医療による予後の改善が見込まれている。しかしながら現行のがん遺伝子パネル検査では、主に遺伝子異常 (変異) を検出する半面、エピゲノム異常の検出が困難である。本研究ではDNA損傷修復遺伝子のエピゲノム異常を効率よく検出すれば、より多くの患者の予後の改善が可能になるという仮説を立て、これを検証することとした。

## 結 果

### ① 本邦最大の婦人科悪性腫瘍検体バンクを活用したゲノム解析と臨床病情報統合解析

申請者らは閉経後のタイプ2子宮体がんに対する本邦最大の検体バンクを確立した。申請

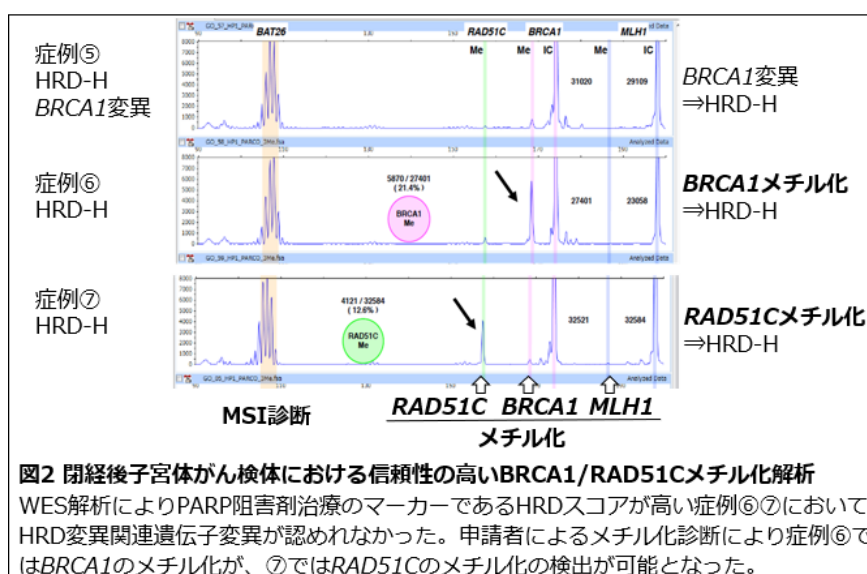
者はこれらの収集検体に対して全エクソン配列決定解析 (WES) を行った。その結果、約14%において免疫チェックポイント阻害剤に対するサロゲートマーカーである高MSIスコア (MSI-H) が認められ、約5%では関連遺伝子 (*MLH1* や *MSH2* な



ど)の体細胞変異が認められた。変異が認められなかった症例では免疫組織化学的解析からMLH1タンパク質量の低下が認められ、エピゲノム異常によるMLH1発現抑制が示唆された。同様に約10%の症例においてPARP阻害剤に対するサロゲートマーカーである高HRDスコア(HRD-H)が示されたが、HRD関連遺伝子(*BRCA1/2*、*RAD50*、*RAD51C*)の遺伝子変異はわずか3症例にとどまり、残り17症例におけるエピゲノム異常が示唆された。今後、コホートの更なる拡大と免疫組織化学的解析を行う。

## ② メチル化MLH1、BRCA1/2、RAD50、RAD51C診断法によるエピゲノム診断

既に申請者らは大腸がん検体を対象として、メチル化感受性制限酵素切断法により、低コストで簡便なMLH1メチル化検出法を開発した(*Clin Cancer Res* 2019; *Gastroenterology* 2022)。今回、子宮体がん検体においてもMLH1メチル化の検出に成功した(図1)。本法は他の遺伝子のメチル化検出にも応用可能であり、予備的な解析ではあるが、HRD関連遺伝子である*BRCA1*と*RAD51C*のメチル化の検出にも成功した(図2)。以上の通り、申請者らはがん遺伝子パネル検査では検出が不可能であるメチル化状態の検出が可能となった。今後、他のMSI/HRD関連遺伝子に対するメチル化診断法も確立する。



## 考 察

本研究のゲノム解析の結果、約15%の症例におけるDNA損傷修復遺伝子の遺伝子変異に加え、さらに約10%の症例においてエピゲノム異常が認められた。本研究は、腫瘍検体や侵襲性が低い血中循環腫瘍DNAを用いて遺伝子変異のみならずエピゲノム異常を効率良く検出することで、早期発見やより多くの症例を対象とした個別化至適医療の実現を目指すものであり、閉経後の子宮体がんに苦しむ多くの女性や臨床現場における切実な願いに応え得る意義深い研究と思われる。

## 要 約

閉経後の子宮体がんは、予後不良であるが、未だ個別化精密医療の選択肢が限定されたままである。本研究のゲノム解析結果から、一部のタイプ2子宮体がんは免疫チェックポイント阻害剤の治療効果が示唆された。また、本研究により廉価かつ信頼性の高いゲノム・エピゲノム診断法が確立され、将来的な個別化至適治療法の実現に向けた基盤が構築されつつあることは、意義深い点であると思われる。

## 文 献

1. Kishigami F, Tanaka Y, Yamamoto Y, Ueno T, Kojima S, Sato K, **Inoue S**, Sugaya S, Ishihara S, Mano H, Kawazu M. “Exploration of predictive biomarkers for postoperative recurrence of stage II/III colorectal cancer using genomic sequencing.” *Cancer Med.* 11(18) 3457-70 2022