

No.	25-2134	
Project Title	子宮および卵巣がんの精密診断のための遺伝子解析研究	
Principal Investigator	Tsuyoshi Saito (Sapporo Medical University・Professor)	
Project Member(s)	IMSUT Host Researcher	Yoichi Furukawa (The Institute Of Medical Science, The University Of Tokyo・Professor)
	Project Member (s)	松浦基樹 (札幌医科大学・講師)
	Project Member (s)	玉手雅人 (札幌医科大学・助教)
	Project Member (s)	山口貴世志 (臨床ゲノム腫瘍学分野・准教授)
	Project Member (s)	高根希世子 (臨床ゲノム腫瘍学分野・助教)
	Project Member (s)	齋藤豪 (札幌医科大学・教授)
	Project Member (s)	古川洋一 (臨床ゲノム腫瘍学分野・教授)

東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書（年次終了・研究完了）【国内】

共同研究報告（年次終了）

子宮および卵巣がんの頻度は増加傾向にあり、死亡者数も増えつつある。子宮がんは卵巣がんよりも予後良好であるが、5 年生存率は 76.9%で、進行がん症例における予後は不良である。また、卵巣は骨盤内臓器であるため腫瘍が発生しても初期の段階では自覚症状に乏しく 40～50%の症例はⅢ期、Ⅳ期で発見され、全症例の 5 年生存率は 58.0%である（国立がん研究センター「がん登録・統計」）。したがって早期発見および進行症例に対する治療成績の向上は、子宮および卵巣がんの治療上の重要な課題である。

子宮体がんのスクリーニングには、多くの場合子宮内膜細胞診が行われている。子宮内膜細胞診は、従来スライドガラス上に塗抹する方法が行われてきたが、最近は液状化細胞診検体を用いた方法へと変わりつつある。子宮体がん検診における液状化細胞診の検出感度（陽性＋疑陽性）は閉経後の女性ではほぼ 100%であるが、閉経前の女性では約 53%と報告されている。しかも細胞診での疑陽性例は約 25%と高く、その結果不要な精密検査が行われている。

また、進行した子宮がんや卵巣がんでは腹膜転移を認める例がある。腹膜転移は予後不良因子であるため、腹水が貯留している進行子宮がん・卵巣がんに対しては、術前に腹水穿刺による腹水細胞診を行い、腫瘍細胞と組織型を確定して術前化学療法を行うのが一般的である。症例によっては腹腔内の確認、および組織生検のために審査腹腔鏡を行うこともある。欧米では治療前の腫瘍を採取し、全身麻酔下で審査腹腔鏡による腫瘍組織採取を行い、遺伝子解析により治療方針の決定を行う施設も出てきている。

我々は、これまでに細胞診のため採取した検体の余剰検体を用いて遺伝子解析を行い、(1) 子宮内膜液状化細胞診の感度をさらに高め、(2) 腹水細胞診の検体の一部を用いて腫瘍細胞の特性までを診断する、ことができるかどうかを検討してきた。以前の共同研究において、(1) 液状化細胞診の余剰検体を用いて 5 遺伝子（*PTEN*、*PIK3CA*、*CTNNB1*、*KRAS*、*TP53*）に対するパネル遺伝子解析を行った。その結果、液状化細胞診で異常を認めなかった患者に病的遺伝子変異を同定し、両者の併用で子宮体がん全例が診断可能であることを報告した (Matsuura, et al. Cancer Science 2018)。さらに遺伝子数を増やし、50 遺伝子のパネル検査により診断感度が上がるかどうか、また細胞診では発見が困難な前がん病変（子宮内膜増殖症や子宮内膜ポリープなど）が発見できるかどうかを検討した。208 例の子宮液状化細胞診の余剰検体を用いてがんパネルシーケンスで解析を行った。遺伝子解析が可能であった 195 名の対象者のうち、最終的に 39 名が子宮内膜悪性腫瘍、15 名が非子宮内膜悪性腫瘍であることが判明した。細胞診で陰性であった 15 人の子宮内膜悪性腫瘍患者のうち 9 人に遺伝子解析でドライバー変異が見つかり、細胞学的分析と遺伝子分析を組み合わせることで子宮内膜悪性腫瘍の診断の感度を高めることができることが検証された。一方で、悪性または前悪性疾患のない 125 人中 32 人の女性でドライバー変異が見つかり、子宮内膜試料で検出された遺伝子変異の解釈には注意が必要ということも判明した。また、32 人の被験者のドライバー変異と 29 の子宮内膜悪性腫瘍のドライバー変異を比較すると、*PTEN*、*CTNNB1*、*TP53* の変異数と変異が、子宮内膜がんの発症リスクとしてがん発症予測に応用できる可能性があることが示唆された (Matsuura, Takane, et al. BJC reports 2023)。

(2) 腹水の遺伝子解析では、腹水貯留を認める卵巣がん患者の腹水を採取するとともに腫瘍組織の一部も生検により採取し、これらの検体の遺伝子解析を実施してきた。腫瘍および腹水の解析結果を比較し、腫瘍に認められる変異が腹水でどの程度同定できるか検討した。これまでに 34 例において遺伝子解析を行った結果、5 例において腹水において生殖細胞系列に *BRCA1/2* の病的バリエントが同定された。これらのバリエントは臨床での検査結果および腫瘍組織の解析結果と 100%一致しており、腹水検査で生殖細胞系列の変化も検出できることが確認できた。その他の遺伝子に関しては、腹水細胞診が陽性の症例では、体細胞変異を検出できた症例が多いが、腹水

細胞診が陰性の症例でも遺伝子変異を認めている症例もあり、細胞診と遺伝子解析の併用がスクリーニングに応用できる可能性が示唆された。

上記の先行研究において、子宮に悪性病変を有していない女性の子宮内膜にも一定の頻度でドライバー変異が検出されることが示された。そこでこのようなドライバー変異が、どの様な（閉経前/閉経後）女性でどの程度持続、消失、あるいは蓄積していくのかを検討する。そのために、先行研究でドライバー変異が検出された悪性病変を有していない女性に対するフォローアップ時の子宮内膜細胞診検体を用いて、再度遺伝子解析を行い、ドライバー変異の持続、消失、あるいは蓄積について検討をする。また、引き続き腹水および腫瘍組織について、*TP53*、*BRCA1*、*BRCA2*、*PIK3CA*、*KRAS*などのがん関連遺伝子変異を解析する。腫瘍組織における遺伝子変異と腹水による遺伝子変異を比較し、腹水における検出感度を検討する。また腹水細胞診の結果と、腹水における遺伝子変異保有率を比較し、遺伝子解析の有用性を検討する。そして、子宮液状化細胞診および腹水の遺伝子解析が、治療法選択や患者のフォローアップにどれほど効果があるのかを検討する。体細胞変異だけでなく、生殖細胞系列の変異のバリエーション同定の頻度や、その治療方針や、家族の健康管理への介入についても評価する。