

21 子宮体癌の免疫回避に関わるゲノム異常の探索

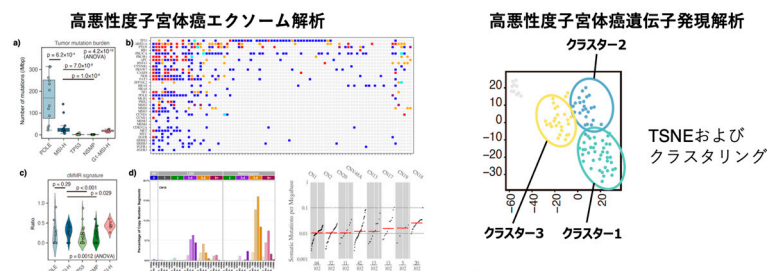
河津 正人

【目的】 近年、免疫チェックポイント阻害剤のがん治療における有用性が着目されており、とくにマイクロサテライト不安定性の高い (MSI-H) 腫瘍で効果的である。しかし、免疫チェックポイント阻害剤が有効でない症例もあり、その耐性機序に応じて必要な薬剤と組み合わせるなどの対策が必要である。MSI-H 腫瘍は様々ながん種に見られ、特に大腸癌と子宮体癌で頻度が高いが、同じ MSI-H 腫瘍でも、臓器によって抗腫瘍免疫の状態が異なり、臓器やがんの組織型に応じた治療戦略を考える必要がある。したがって、抗腫瘍免疫応答性を規定する因子の同定や、臓器や組織型による違いの分子的機構の解明は、がん種やその組織型に応じて最適化された治療法開発につながることを期待される。子宮体癌の発生率は近年増加しており、若年層でも増加傾向が見られる。従来、エストロゲン依存性であるタイプ I と非依存性であるタイプ II に分類されてきたが、近年はゲノム解析の結果に基づいて、4 つの異なるゲノムサブタイプに分類して理解されるようになった。しかし、これらのゲノムサブタイプと子宮体癌の組織学的分類との関連については、まだ理解が十分に進んでいない。これらのゲノム異常のがん発生過程における役割や、免疫応答性や特徴的な組織形態との正確な関連は未解明である。ゲノム異常と組織学的分類と免疫応答性の相互の関連を解明するために、特に高悪性度子宮体癌に焦点を当てたゲノム解析を実施した。

【方法】 非類内膜癌および Grade 3 類内膜癌 (EMG3) を含む、タイプ II に分類される 81 個の高悪性度子宮体癌を対象とした。組織診断は、ゲノム解析の結果を知らされていない病理医により判定された。ゲノム異常を検出するためにエクソーム配列解析を行い、変異検出の後に、変異シグネチャー解析、染色体コピー数解析、および染色体コピー数シグネチャー解析を行った。エクソーム解析の結果に基づき「ゲノム」サブタイプを判定した。また、網羅的遺伝子発現解析を行い、細胞表現型の解析を行い、CD8 陽性細胞の免疫染色およびその計測により、抗腫瘍免疫状態を評価した。

【結果】 ゲノム異常に基づくサブタイプ分類によって、*POLE* 変異により高度に変異が蓄積する「POLE 型」が 12 例、マイクロサテライト不安定性の高い「MSI-H 型」が 12 例、*TP53* 変異により染色体コピー数異常が顕著に見られる「TP53 型」が 35 例、これらの特徴を持たない「特定の分子プロファイルを持たない型」(NSMP 型) が 20 例同定された。ゲノム分類は必ずしも組織型や免疫応答性との対応が明確でなかったため、遺伝子発現プロファイルに基づいたクラスター分類を行い、3 つの腫瘍クラスターを同定した。クラスター 1 においては、免疫応答性に関わるシグナル伝達系の活性化が見られ、一方クラスター 2 には「MSI-H 型」が多く含まれ腫瘍抗原が多くなっていた。腫瘍抗原量と免疫応答性に関わるシグナル伝達系の活性が一致していない点が、大腸癌との大きな相違点であると考えられた。

本研究の概要



MSI-H子宮体癌とMSI-H大腸癌の違いについての仮説

	ミスマッチ修復	免疫チェックポイント阻害剤	ネオ抗原	免疫応答反応
大腸癌	ミスマッチ修復障害	◎	多い	高い
	ミスマッチ修復正常	×	少ない	低い
子宮体癌	ミスマッチ修復障害	○	多い	低い
	ミスマッチ修復正常	△	少ない	高い