



Title	婦人科悪性腫瘍における既知のバイオマーカーの新たな臨床的意義に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	山崎, 博之
Description	配架番号 : 2788
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15470号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90018
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	YAMAZAKI_Hiroyuki_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 山崎 博之

学 位 論 文 題 名

婦人科悪性腫瘍における既知のバイオマーカーの新たな臨床的意義に関する研究
(A study of clinical significance of known biomarkers
in the diagnosis and treatment of gynecological malignancies)

子宮頸癌と子宮体癌は、婦人科検診による早期発見、治療によって罹患率と死亡率をともに減少させると考えられる。しかし、本邦では子宮頸癌において特に若年層の罹患数が増加、子宮体癌において罹患数だけでなく死亡数も増加している。本研究は、既知の検査方法によって得られるバイオマーカーを新たな方法で臨床応用することで、予後改善に寄与することを目的とした。

第1章：子宮頸癌における検討

【背景と目的】本邦では子宮頸癌の予防に重要な high-risk human papilloma virus (hrHPV) に対するワクチン接種と定期的ながん検診のどちらも普及していない。一方、妊娠のほぼ全てが医療機関で管理され、妊娠初期には子宮頸がん検診が行われている。しかしながら、妊娠初期だけではなく、妊娠中～出産後に診断される子宮頸癌症例を経験する。このような症例を分析することで、現行の子宮頸がん検診の問題点を明らかにする（課題 A）。子宮頸がん検診受診率を向上するために、尿検体を用いた検診の実施可能性について検討する（課題 B）。

【対象と方法 A】2010 年から 2018 年までに当科で治療した周産期（妊娠中から出産後 1 年）に診断された子宮頸癌症例を対象とし、後方視的に臨床的特徴を検討した。

【結果 A】18 例が該当した。全例で妊娠初期に子宮頸部細胞診が行われていたが、異常を指摘されたのは 10 例（55.6%）であった。HPV-DNA 検査が行われた 15 例では、14 例（93.3%）が hrHPV 陽性であった。

【考察 A】妊娠初期スクリーニングにおける子宮頸部細胞診は子宮頸癌の発見に一定の効果を発揮していたが、さらなる予後の改善には妊娠前の子宮頸がん検診受診率を改善する必要もあると考えられた。

【対象と方法 B】2016 年から 2020 年に検診として子宮頸部細胞診を受け atypical squamous cells of undetermined significance であった症例を対象とし、子宮頸部擦過検体と尿検体における hrHPV 検査の一致率を検討した。尿検体は遠心分離後に、子宮頸部検体と同様に Cobas 4800 システムを用いて hrHPV-DNA の有無を評価した。

【結果 B】検討した 338 例について、尿検体と子宮頸部検体を用いた hrHPV-DNA 検査結果の一致率は 90.8%（307/338）であった。少なくともいずれかの検体で hrHPV 陽性だった症例における一致率は 70.5%（74/105）であった。

【考察 B】子宮頸部検体と尿検体を用いた hrHPV-DNA 検査は一致率が高いことが明らかとなった。実際に病変を有する集団での検出率を検討していく必要があると考えられた。

第2章：子宮体癌における検討

【背景と目的】子宮体癌の半数以上はIA期で診断され、多くは手術療法単独で良好な予後が得られていることから、死亡率を減少させるためにはより適切な治療の個別化、そのためのサブタイピングが必要であると考えた。子宮体癌において、polymerase-epsilon gene (*POLE*) 遺伝子の変異解析と、ミスマッチ修復 (MMR) 蛋白と p53 に対する免疫組織化学染色 (immunohistochemistry, IHC) を用いた Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer (ProMisE) が提唱されているが、欧米を中心としたコホートで検討されてきた。欧米ではリンパ節郭清術 (lymph node dissection, LND) を省略する方向にあり、術後補助療法は放射線療法が主に選択される。本邦では LND による病期診断が行われ、術後補助化学療法が推奨されている。また、複数の癌腫で予後不良因子と報告されている L1 cell-adhesion molecular (L1CAM) は、当科の先行研究でも同様の結果であった。以上より、本邦のコホートにおける ProMisE の再現性を検討し、L1CAM に対する IHC も組み合わせたより適切な分類方法を探索することを目的とした。

【対象と方法】2003 年から 2015 年までに当科で治療した子宮体癌症例のうち、LND を含む手術加療により進行期を決定した症例を対象とした。術後再発リスク分類における中リスク以上の症例には術後補助化学療法を行った。*POLE* についてはホットスポットである exon 9、13、14 について Sanger 法にて解析した。MMR 蛋白、p53、L1CAM に対する IHC は、原発巣を用いた組織マイクロアレイを作成して実施した。

【結果】184 例について検討し、観察期間中央値は 102.5 ヶ月であった。*POLE* exonuclease domain mutation (*POLE*-EDM) が 19 例、MMR deficient (MMR-D) が 58 例、p53 abnormal expression (p53 abn) が 20 例、high expression of L1CAM (L1CAM+) が 55 例に認められ、32 例にこれらの重複が見られた。ProMisE に基づいて分類すると、MMR-D 群と p53 wild type 群の生存率が 5-10 年の間で逆転しており、新たな予後因子を検討する余地があると考えた。術後再発低リスク群 (Low risk) 群と *POLE*-EDM 群では原病死を認めなかったため、新分類での予後良好群とした。この群を除くと、L1CAM+ が最も強い予後因子であった (hazard ratio 3.08; 95%信頼区間: 1.42-6.96; $p=0.0045$) ため、p53 abn とともに予後不良群とし、他を予後中間群とした。5 年/10 年疾患特異的生存割合は、予後良好群 100%/100%、予後中間群 93.8%/91.0%、予後不良群 73.2%/59.9%であり、それぞれが有意差をもって層別化された。

【考察】外科的に確定された再発低リスク症例の予後は極めて良好であったため、分子サブタイピングを省略する合理的候補である。また、重複する他の分子マーカーに関わらず *POLE*-EDM 症例の予後は極めて良好であったことから、中リスク以上の症例ではまず *POLE* の評価を行う意義があると考えられる。L1CAM+ が強い予後不良因子であり、さらに現病死の半数が治療後 5 年以降に生じていたことは臨床的にも重要である。今後、これら分子サブタイプに応じた治療開発が期待される。

結論

各章での検討により以下の知見が得られた。

1. 周産期に診断される子宮頸がん症例の予後を改善するためには、妊娠前に介入することが重要である。
2. 通常の検尿カップによる自己採取尿検体を用いた hrHPV-DNA 検査は、医師採取による子宮頸部擦過検体を用いた結果と高い一致率を示した。
3. 手術により確定された子宮体癌の再発低リスク群の予後は極めて良好であり、分子サブタイピングを省略する合理的な候補である。重複する他の分子マーカーや臨床病理学的所見に関わらず、*POLE*-EDM 群は極めて良好な予後を示した。L1CAM+ は強い予後不良因子であった。