

令和 3 年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		異なる組織型の HPV 陽性子宮頸がんのトランスクリプトーム解析		
新規・継続の別		新規 ・ 継続		
研究代表者	所属	北海道大学大学院医学院 生殖・発達医学分野 産婦人科学教室	40 歳 以下○	35 歳 以下○
	職名・氏名	教授・渡利 英道		
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属	北海道大学病院 婦人科	/	/
	職名・氏名	医員・藤井 タケル		○
	所属	北海道大学病院 産科	/	/
	職名・氏名	医員・眞山 学徳		○
受け入れ教員	職名・氏名	動物機能医科学研究室 講師・長谷部 理絵		
概要 (100～150 字程度)		子宮頸がんは、感染癌の 1 つであり、ハイリスク型の human papillomavirus (HPV) が原因である。未だ報告の少ない予後不良な稀少癌も含まれ、さらなる解析が必要と考えられる。本研究では、遺伝子変異解析およびトランスクリプトーム解析を行う事で、診断・予後マーカーとなる候補因子、癌化関連因子、治療標的候補因子を探索する。		
研究目的 (300 字程度)		子宮頸がんの約 99%はハイリスク型 HPV の感染による感染癌である。臨床上は、悪性度が高く治療抵抗性で予後が悪い症例が問題となる。子宮頸がんには様々な組織型が存在するが、診断マーカーが存在しないため、鑑別が難しいものもある。近年、HPV 感染による癌発生に関連する遺伝子多型やがん組織における Genome-Wide Association Study、トランスクリプトーム解析、エピジェネティクス解析が行われており、子宮頸がん発生に関与する因子が報告されている (Nature 2014. 506: 371-375; Nature 2017. 543: 378-384)。しかし、これらの報告は扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma : SCC) など頻度の高い組織型であり、粘液腺癌やすりガラス細胞癌 (glassy cell carcinoma : GCC) などの組織型では報告されていない。本研究では、稀少がんを含めた様々な組織型の子宮頸がん組織の遺伝子変異解析やトランスクリプトーム解析を行い、得られた遺伝子発現プロファイルから診断・予後マーカーとなる候補因子、癌化関連因子、治療標的候補因子を探索する。		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)		本年度は、本邦での年間新規報告数が 20 例前後の極めて稀で予後不良な組織型である GCC について解析を行った。北海道大学産婦人科関連施設で過去 10 年に治療を行った GCC 症例は子宮頸部由来が 4 例、子宮体部由来 1 例に過ぎなかった。このうち、研究用の残余検体を有する子宮頸部由来 GCC 3 例、子宮体部由来 GCC 1 例		

	について検討した。 遺伝子発現解析では、当科で治療を行った SCC 症例と比較して、4 例の GCC の遺伝子発現プロファイルは異なり、炎症に関連する遺伝子発現が亢進していた。遺伝子変異解析では、相同組換え修復機構に関連する遺伝子 (<i>SETD2</i>、<i>ATM</i>、<i>BRCA1</i>、<i>BRCA2</i>)、及びクロマチンリモデリングに関連する SWI/SNF 経路の遺伝子 (<i>ATRX</i>) に変異を認めた。CODEX 法による多重染色解析により腫瘍組織の免疫細胞プロファイルを検討したところ、いずれの検体でも、腫瘍周囲に CD8 陽性 T 細胞 (CD8+) を含む免疫細胞浸潤を認めたが、腫瘍内に CD8+ の顕著な浸潤を認めたのは 1 例で、腫瘍周囲に B 細胞浸潤が顕著な症例では腫瘍内の CD8+ をほとんど認めなかった。腫瘍組織の遺伝子変異数と腫瘍内 CD8+ 数は比例関係にあり、腫瘍内に浸潤した CD8+ が顕著な症例でのみ予後が良好だった。 詳細な分子機構を解明するために子宮頸部 GCC 由来の細胞株を用いて検討した。入手可能な GCC 由来細胞株である TOM-2 と HOKUG に加え、当教室で樹立した HU-6 を用いた。遺伝子変異解析では、GCC 細胞株には共通して、臨床検体と同様に相同組換え修復関連遺伝子 (<i>ATM</i>、<i>BRCA2</i>、<i>FANCA</i>、<i>BRIP1</i>)、SWI/SNF 経路の遺伝子 (<i>PBRM1</i>、<i>EZH2</i>) に共通する遺伝子異常を認め、GCC における遺伝子変異の特徴である可能性が示唆された。さらに GCC 細胞株を IL-6、TNF α、またはその両方で刺激し IL-6 の発現量を PCR 法にて検討した。いずれの細胞株においても IL-6 と TNF α の共刺激時に IL-6 の発現が最も亢進したことから、GCC における炎症性遺伝子発現に IL-6 アンプの関与が示唆された。今後、RNA シーケンス法を用いて、各刺激時に亢進あるいは抑制される細胞内シグナル経路、上流の制御因子の解析を行う予定である。 これらの研究を行うにあたり、毎月 2 回以上の対面および web による会議を行った。
成果	【学会報告】 参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと Yasunari Ishizuka, Masataka Kudo, Kanako Hatanaka, Toraji Amano, Yutaka Hatanaka, Hidemichi Watari et al. Establishment of a novel cell line from glassy cell carcinoma of the cervix and analysis of genomic landscape Asian Society of Gynecologic Oncology (ASGO) Bangkok Thailand Date: 25-27 November 2021 【論文発表】なし 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと 【新聞報道】なし

