

70 正常子宮内膜の癌遺伝子変異は疾患予防に役立つか？ 吉原 弘祐

【目的】 先行研究において、卵巣子宮内膜症・正常子宮内膜に対するゲノム解析を実施しており、癌関連遺伝子の体細胞変異が子宮内膜症上皮や正常子宮内膜に認められることを世界に先駆けて報告している。しかし、正常子宮内膜組織における癌関連遺伝子変異の意義については依然として不明なままである。そこで本研究では、正常子宮内膜における癌関連遺伝子変異の生物学的意義を検証することを目的とした。

【方法】 20 歳から 60 歳までの年齢を対象として、1 症例あたり 10 本以上の腺管を分離し、単一腺管シーケンスデータを取得した。年齢・月経回数・分娩回数・喫煙歴などの臨床情報とゲノム情報との相関を検討した。また、腺管を採取した子宮内膜の位置情報とゲノム情報を紐付けすることで、子宮内腔におけるゲノム異常がどのように広がるのかを検証した。ゲノム異常の空間的広がりを 3 次元で解釈するために、子宮内膜に対する 3 次元構造解析を行い、ゲノムデータと 3 次元構造データを結合させることで、正常子宮内膜のゲノム異常の生物学的意義を検討した。

【結果】 32 症例より 891 本の腺管（1 症例あたり平均 27.8±14.6 本）を収集し、単一腺管シーケンスを実施したところ、癌遺伝子である *PIK3CA* と *KRAS* の体細胞変異をそれぞれ 15.6% と 10.9% で認めた。次に、遺伝子変異量と臨床病理学的因子で関連解析を行ったところ、遺伝子変異量は年齢 ($r=0.79$, $p=7.5 \times 10^{-8}$) と累積月経回数 ($r=0.81$, $p=2.4 \times 10^{-8}$) と強い正の相関があることを明らかにした。子宮内膜における癌関連遺伝子変異の空間的評価を行うために、摘出子宮から 20×30 mm の子宮内膜全層を採取し、5×5 mm の区域に分割した。各区域から 5 本ずつ腺管を分離してシーケンスを行った。その結果、隣接した複数の区域で共通する癌関連遺伝子変異を有する腺管を同定した。3 次元位置情報を加味した単一腺管全ゲノムシーケンスを行い、地下茎構造でつながりのある腺管は共通の遺伝子変異を有し、同一発生源であることを明らかにした。

子宮内膜におけるゲノム異常と疾患

