

令和元年6月4日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08646

研究課題名(和文) 子宮頸部胃型腺癌の発生と進展に関するゲノム病理学的検討

研究課題名(英文) Pathological and genomic analyses of gastric-type adenocarcinoma of the uterine cervix

研究代表者

前田 大地 (Maeda, Daichi)

大阪大学・医学系研究科・特任教授(常勤)

研究者番号：30585500

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：子宮頸部胃型腺癌とその前駆病変であるlobular endocervical glandular hyperplasiaの関係性について詳細な病理学的な検討を行った。複数の遺伝子の発現を解析する過程で、Claudin-18がこれらの子宮頸部胃腺系病変に特異的なマーカーとなりうることを見出した。また、臨床病理学的検討によって、子宮頸部腺癌の中でClaudin-18発現群は有意に予後不良であることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一般的に病理診断が難しいとされる子宮頸部腺系病変の領域において、Claudin-18は胃型病変と非胃型病変を鑑別する鋭敏なマーカーとなることが明らかになった。診断マーカーとしての意義に加えて、予後との相関を示せたことで、臨床的にも意義深いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Comprehensive pathological analyses on gastric-type adenocarcinoma of the uterine cervix and lobular endocervical glandular hyperplasia was performed. Expression of various genes were evaluated in these lesions, and Claudin-18 was identified as a marker for gastric-type adenocarcinoma and lobular endocervical glandular hyperplasia.

研究分野：婦人科病理学

キーワード：子宮頸部腺癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、子宮頸部腺癌の中でも胃型形質を示す一群(胃型腺癌)が特に治療抵抗性で予後不良であることが明らかとなってきた。子宮頸部胃型腺癌の研究を推進するにあたっては、治療標的となり分子生物学的異常の探索が重要となる。また、その発生機序を解明するためには分葉状頸管腺過形成(LEGH)といった胃型形質を示す前駆病変から腺癌にいたる過程で生じるゲノムレベルでの変化を突き止める必要がある。

病理診断の現場では、LEGH、胃型腺癌のいずれも異型性の乏しい粘液腺を含む病変であり、生検での診断が困難なことが多い。Claudin-18 (CLDN18) は近年我々が注目している鋭敏な胃型マーカーであり、他臓器の種々の癌において高発現が報告されている。しかしながら、子宮頸部腺系病変の領域で CLDN18 の生物学的意義を検討した研究は少ない。

2. 研究の目的

本研究では古典的な臨床病理学的検討を土台とし、子宮頸部胃型腺癌を特徴づける分子生物学的異常の同定を目指す。また、前駆病変である LEGH と胃型腺癌の比較を行うことで、子宮頸部胃型腺系病変の悪性化に寄与する因子を明らかにする。最終的には胃型腺癌の治療戦略構築につながる知見の集積を目標とする。

3. 研究の方法

今までの他臓器での研究をふまえ、CLDN18 が子宮頸部領域においても鋭敏な胃型マーカーとなりうると仮定し、その後の検討を進める方針とした。

具体的には子宮頸部腺癌 55 例(胃型腺癌 9 例、通常型腺癌 46 例)を対象として、胃型マーカー(CLDN18, MUC6, HIK1083)、腸型マーカー(CDX2)、Muller 管マーカー(ER)、HPV マーカー(p16)の免疫組織化学を施行した。また、LEGH5 例についても免疫組織化学を施行し、胃型マーカーの発現を検討した。

子宮頸部腺癌に関しては、予後を含む臨床的因子と CLDN18 発現の相関を見た。

4. 研究成果

CLDN18 は胃型腺癌の 89%で陽性を示したのに対し、通常型腺癌における陽性率は 9%と低かった。なお、MUC6、HIK1083 の胃型腺癌における陽性率はそれぞれ 67%、44%であったのに対し、通常型腺癌ではそれぞれ 30%、2%であった。HPV 感染を示唆する p16 のびまん性陽性像は通常型腺癌のみに認められ(96%)、胃型腺癌には見られなかった(0%)。

以上の結果より、CLDN18 の免疫組織化学は子宮頸部胃型腺癌の診断に有用であると考えられた。また、さらに p16 染色を併用することで、通常型腺癌と胃型腺癌の鑑別が容易になると考えられた。

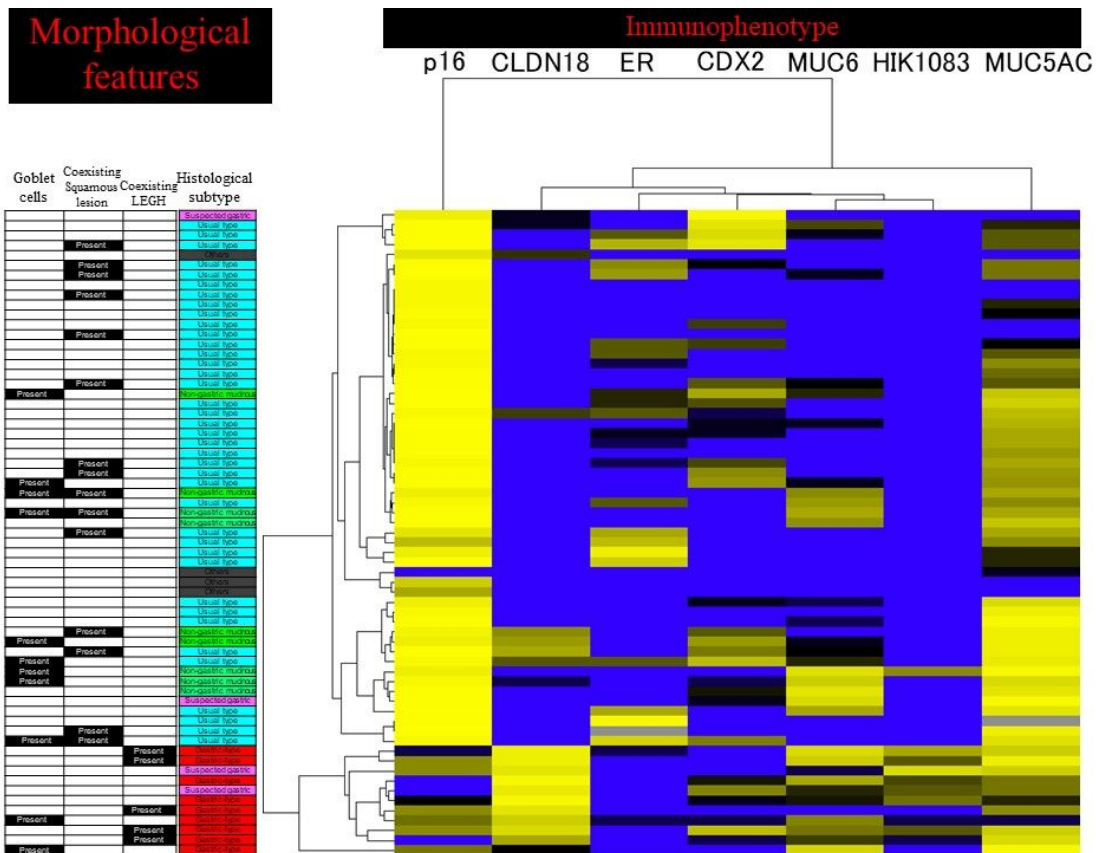
LEGH では全例で CLDN18 のびまん性陽性像が確認された。それに対し、MUC5AC や MUC6 の染色性にはばらつきが認められた。

胃型腺癌に関して臨床病理学的検討を加えた結果、CLDN18 陽性群は CLDN18 陰性群に比して有意に予後が不良であることが明らかになった。以上より、CLDN18 が子宮頸部腺癌の予後予測マーカーとなりえる可能性が示唆された。

LEGH 免疫組織化学の結果

	CLDN18	CLDN18	MUC5AC	MUC5AC	MUC6	MUC6	ER	ER
	病変部	背景	病変部	背景	病変部	背景	病変部	背景
Case 1	95%	0%	70%	0%	60%	20%	30%	100%
Case 2	100%	0%	70%	0%	25%	30%	40%	100%
Case 3	90%	10%	90%	10%	60%	10%	5%	100%
Case 4	95%	0%	90%	15%	60%	90%	0%	100%
Case 5	90%	0%	85%	30%	80%	65%	0%	100%

CLDN18 is by far the best!



5 . 主な発表論文等
〔雑誌論文〕(計 14 件)

Umakoshi M, Takahashi S, Itoh G, Kuriyama S, Sasaki Y, Yanagihara K, Yashiro M, Maeda D, Goto A, Tanaka M. Macrophage-mediated transfer of cancer-derived components to stromal cells contributes to establishment of a pro-tumor microenvironment.

Oncogene. 2019 Mar;38(12):2162-2176. 査読あり

Akiyama Y, Homma Y, Maeda D.

Pathology and terminology of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: A review.

Histol Histopathol. 2019 Jan;34(1):25-32. 査読あり

Tamura D, Maeda D, Halimi SA, Okimura M, Kudo-Asabe Y, Ito S, Sato N, Shibahara J, Nanjo H, Terada Y, Goto A.

Adenomatoid tumour of the uterus is frequently associated with iatrogenic immunosuppression.

Histopathology. 2018 Dec;73(6):1013-1022. 査読あり

Li Z, Maeda D, Kudo-Asabe Y, Tamura D, Nanjo H, Hayashi A, Ikemura M, Fukayama M, Goto A.

MED12 is frequently mutated in ovarian and other adnexal leiomyomas.

Hum Pathol. 2018 Nov;81:89-95. 査読あり

Ito Y, Yoshida M, Maeda D, Takahashi M, Nanjo H, Masuda H, Goto A.

Neovasculature can be induced by patching an arterial graft into a vein: A novel in vivo model of spontaneous arteriovenous fistula formation.

Sci Rep. 2018 Feb 16;8(1):3156. 査読あり

Saito M, Saito K, Shiraishi K, Maeda D, Suzuki H, Minamiya Y, Kono K, Kohno T, Goto A. Identification of candidate responders for anti-PD-L1/PD-1 immunotherapy, Rova-T therapy, or EZH2 inhibitory therapy in small-cell lung cancer.

Mol Clin Oncol. 2018 Feb;8(2):310-314. 査読あり

Saito M, Goto A, Abe N, Saito K, Maeda D, Ohtake T, Murakami Y, Takenoshita S.

Decreased expression of CADM1 and CADM4 are associated with advanced stage breast cancer.

Oncol Lett. 2018 Feb;15(2):2401-2406. 査読あり

Akiyama Y, Maeda D, Morikawa T, Niimi A, Nomiya A, Yamada Y, Igawa Y, Goto A, Fukayama M, Homma Y.

Digital quantitative analysis of mast cell infiltration in interstitial cystitis.

NeuroUrol Urodyn. 2018 Feb;37(2):650-657. 査読あり

Koyama K, Maeda D, Tamura D, Narita C, Kudo-Asabe Y, Sato T, Yamamoto Y, Sageshima M, Nanjo H, Goto A.

Fetal gut-like differentiation in gallbladder cancer.

Hum Pathol. 2017 Dec;70:27-34. 査読あり

Goto A, Tanaka M, Yoshida M, Umakoshi M, Nanjo H, Shiraishi K, Saito M, Kohno T, Kuriyama S, Konno H, Imai K, Saito H, Minamiya Y, Maeda D.

The low expression of miR-451 predicts a worse prognosis in non-small cell lung cancer cases. PLoS One. 2017 Jul 12;12(7):e0181270. 査読あり

Takahashi K, Mashima H, Miura K, Maeda D, Goto A, Goto T, Sun-Wada GH, Wada Y, Ohnishi H. Disruption of Small GTPase Rab7 Exacerbates the Severity of Acute Pancreatitis in Experimental Mouse Models.

Sci Rep. 2017 Jun 6;7(1):2817. 査読あり

Ito Y, Maeda D, Yoshida M, Yoshida A, Kudo-Asabe Y, Nanjo H, Izumi C, Yamamoto F, Inoue M, Shibata H, Katoh H, Ishikawa S, Nakamura H, Totoki Y, Shibata T, Yachida S, Goto A.

Cardiac intimal sarcoma with PDGFR β mutation and co-amplification of PDGFR α and MDM2: an autopsy case analyzed by whole-exome sequencing.

Virchows Arch. 2017 Sep;471(3):423-428. 査読あり

Oki S, Sone K, Oda K, Hamamoto R, Ikemura M, Maeda D, Takeuchi M, Tanikawa M, Mori-Uchino M, Nagasaka K, Miyasaka A, Kashiwama T, Ikeda Y, Arimoto T, Kuramoto H, Wada-Hiraie O, Kawana K, Fukayama M, Osuga Y, Fujii T.

Oncogenic histone methyltransferase EZH2: A novel prognostic marker with therapeutic potential in endometrial cancer.

Oncotarget. 2017 Jun 20;8(25):40402-40411. 査読あり

Shintani-Domoto Y, Hayasaka T, Maeda D, Masaki N, Ito TK, Sakuma K, Tanaka M, Kabashima K, Takei S, Setou M, Fukayama M.

Different desmin peptides are distinctly deposited in cytoplasmic aggregations and cytoplasm of desmin-related cardiomyopathy patients.

Biochim Biophys Acta Proteins Proteom. 2017 Jul;1865(7):828-836. 査読あり

[学会発表](計 3件)

Daichi Maeda, Erina Takai, Shinichi Yachida, Akiteru Goto.

Tumor Heterogeneity can be Assessed by Exome Sequencing of Cell-free DNA in Post-mortem Blood Sample: The “Liquid Autopsy”

The 107th Annual Meeting of the USCAP, 2018.

Daisuke Tamura, Daichi Maeda, Yukihiro Terada, Akiteru Goto.

p16 Upregulation in Uterine Adenomatoid Tumor

The 107th Annual Meeting of the USCAP, 2018.

Kei Koyama, Daichi Maeda, Akiteru Goto.
Frequent Presence of β -Catenin Signature in the Tubal Epithelium
The 107th Annual Meeting of the USCAP, 2018.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。