

令和元年6月26日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11163

研究課題名(和文) 肥満による子宮体がん癌関連線維芽細胞活性化メカニズムの解明とその制御

研究課題名(英文) activation regulatory mechanism of cancer fibroblast by obesity

研究代表者

高井 雅聡 (Takai, Masaaki)

大阪医科大学・医学部・非常勤医師

研究者番号：90770933

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：肥満と子宮体がんの伸展の詳細なメカニズムは分かっていない。我々はまず子宮体がん患者における内臓脂肪量と皮下脂肪量を測定したところ、内臓脂肪が子宮体がんの転移、再発、予後に関連していることがわかった。次に内臓脂肪から分泌しているサイトカインFABP4を子宮体がん細胞株に添加したところ、その細胞増殖能効果は認められた。さらに子宮体がん354例の組織マイクロアレイ標本作製し、EMT関連蛋白(Snail, Slug, TWIST, E-cadherin)の免疫染色を行ったところ肥満患者におけるEMT関連蛋白の増加を認められた。肥満患者は脂肪分泌サイトカインにより転移・播種が促進される可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々が肥満および内臓脂肪と子宮体がんの転移・再発に関するメカニズムの一部を解明したことにより、今後子宮体がんの発症予防や治療開発において新たな戦略を構築できる可能性があり、子宮体がん患者の予後改善につながると思われる。

研究成果の概要(英文)：The relation between obesity and endometrium cancer is unknown. At First, we measured the amount of visceral fat and subcutaneous fat in endometrial cancer patients. The amount of visceral fat was related with prognosis and recurrence rate. Next, FABP4 which is cytokine from visceral fat was treated in endometrial cancer cell lines, cell lines were proliferated. Furthermore, we made the tissue microarray of 354 endometrial cancer patients, and when immunostaining of EMT related protein (Snail, Slug, TWIST, E-cadherin) was performed, the EMT related proteins were increased. The amount of visceral fat of obesity patients would be related with prognosis or recurrence rate in endometrial cancer patients.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：癌関連線維芽細胞 子宮体がん 肥満

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

1. 研究開始当初の背景

肥満は高脂血症、高血圧、動脈硬化等の生活習慣病の発症と深く関連し、心筋梗塞や脳梗塞といった致命的疾患の発症要因となるだけでなく悪性腫瘍の発症の危険因子となることがいくつかの疫学的調査により指摘されてきた。英国人女性を対象とした Million Women Study では、肥満による子宮体がん発症の相対危険率は 2.89 (95%CI : 2.62 ~ 3.18) であり、子宮体がんは肥満との関連性が最も高いがんであることが示された。本邦において、肥満は増加傾向であり近年の子宮体がんの増加の一因となっている可能性が考えられる。

子宮体がんの進展は、単一の因子により生じるのではなく複数の肥満関連因子による複合的作用により子宮体がんが進展していることが知られている。近年、肥満とがんにおける分子機構として、肥満と低酸素環境、肥満と遺伝子異常、脂肪間質細胞などの研究が進みつつありその中でも肥満における低酸素環境は重要な因子の一つである。肥満患者において脂肪組織中の酸素濃度は正常組織と比較して低く、HIF-1 (hypoxia-inducible factor) は、がん細胞において EMT を制御する転写因子 TWIST の発現を誘導し、EMT 制御因子 SNAIL の核内移行を引き起こす。さらに HIF-1 は transforming growth factor (TGF)- β と協調して SMAD 経路を活性化するなど、様々な経路を介して E-cadherin の低下をはじめとする EMT を引き起こすことが知られている。また肥満患者においてはアディポカインの一つである IL-6 が上昇することが知られている。IL-6 は乳がんや前立腺がんの増殖・分化に関わっていることが知られているが子宮体がんの進展に関しては未知である。

一方で、近年がん組織の間質に存在する癌関連線維芽細胞 (CAFs) が注目されており、がん細胞と相互作用し腫瘍の血管新生や浸潤・転移を促進することが多数研究報告されている。CAFs においては低酸素環境による腫瘍細胞からの活性酸素 (Reactive Oxygen Species: ROS) 産生に伴い HIF-1 が活性化され乳酸を産生しがん組織の酸性化がおこることによりがんの浸潤・転移が促進されることが示唆されている。また CAFs においては炎症性サイトカインである IL-6 が細胞膜上の受容体 gp130 に結合し下流にある JAK/STAT 経路が活性化されることで細胞外マトリックス (Extracellular matrix: ECM) のリモデリングが促進され浸潤能が亢進するとされている。このようにがんの転移・浸潤に関してはがん細胞そのものだけでなくがん周囲に存在する CAFs が重要な役割を果たしている。この様に肥満におけるがんの進展には HIF-1 や IL-6 が重要な因子であることが明らかとなってきている。我々は以前より HIF-1

に着目し難治性卵巣がんにおいて HIF-1 が高発現し PI3k-Akt-mTOR-HIF-1 そして PP2A 活性によりがんの増殖を制御していることを解明し報告してきた。さらにがんの転移浸潤に必要な EMT 現象に着目し膵がんや肺がんでは予後不良因子として知られている表面マーカー CD24 が卵巣がんにおいても独立した予後因子となることを報告してきた。

2. 研究の目的

我々は肥満における子宮体がんの進展のメカニズムとして HIF-1 や IL-6 がどのように関わっているか、そしてがんそのものだけでなく CAFs が肥満および低酸素により子宮体がんの浸潤・転移にどのような働きがあるかを解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 子宮体がん組織マイクロアレイ標本を用い、HIF-1、EMT 関連蛋白の免疫染色を行い、発現の違いおよび浸潤・転移の有無、予後について検討する。次に CAFs の発現および局在について検討する。

(2) 子宮体がん組織より CAFs を分離・培養したうえで低酸素下における HIF-1 の発現および JAK/STAT シグナルについて解析する。CAFs と子宮体がん細胞株を低酸素下にて共培養し細胞増殖能および細胞外基質 (ECM) を含むゲルを用いて浸潤能を確認する。

(3) 肥満および非肥満子宮体がん患者における血中 IL-6 の濃度の違いおよび予後の相関について解析する。CAFs の IL-6 添加による JAK/STAT シグナルの発現について検討する。IL-6 ノックアウトマウスおよび野生型に CAFs-GFP、子宮体がん細胞株を移植し浸潤・転移について検討する。

4. 研究成果

我々はまず子宮体がん患者における内臓脂肪量と皮下脂肪量を測定したところ、内臓脂肪が子宮体がんの転移、再発、予後に関連していることがわかった。次に内臓脂肪から分泌しているサイトカイン FABP4 を子宮体がん細胞株に添加したところ、その細胞増殖能効果は認められた。さらに子宮体がん 354 例の組織マイクロアレイ標本を作製し、EMT 関連蛋白(Snail、Slug、TWIST、E-cadherin) の免疫染色を行ったところ肥満患者における EMT 関連蛋白の増加を認めた。肥満患者は脂肪分泌サイトカインにより転移・播種が促進される可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

丸岡寛、佐々木浩
内臓脂肪と子宮体癌の臨床病理学的特徴の関係
第 33 回日本女性医学学会学術集会
2018 年 11 月 3 日、長良川国際会議場(・岐阜県・岐阜)

芦原啓允、佐々木浩
難治性卵巣癌モデルマウスに対する CD24 を標的とした高分子ミセルを用いた新規治療
第 69 回日本産科婦人科学術集会
2017 年 4 月 14 日、広島県立総合体育館(広島県・広島)

橋田宗祐、佐々木浩
進行卵巣癌での腹腔内生検における細胞表面マーカー CD24 の発現の意義
第 68 回日本産科婦人科学術集会
2016 年 4 月 24 日、東京国際フォーラム(東京都・東京)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 該当なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：大道 正英
ローマ字氏名：(Ohmichi, Masahide)
所属研究機関名：大阪医科大学
部局名：医学部
職名：教授
研究者番号(8桁)：10283764

研究分担者氏名：寺井 義人
ローマ字氏名：(Terai, Yoshito)
所属研究機関名：大阪医科大学
部局名：医学部
職名：非常勤講師
研究者番号(8桁)：90278531

研究分担者氏名：恒遠 啓示
ローマ字氏名：(Tsunetoh, Satoshi)
所属研究機関名：大阪医科大学
部局名：医学部
職名：講師
研究者番号(8桁)：70388255

研究分担者氏名：佐々木 浩
ローマ字氏名：(SASAKI, Hiroshi)
所属研究機関名：大阪医科大学
部局名：医学部
職名：講師
研究者番号(8桁)：80432491

研究分担者氏名：林 正美
ローマ字氏名：(Hayashi, Masami)
所属研究機関名：大阪医科大学
部局名：医学部
職名：准教授
研究者番号(8桁)：00551748

研究分担者氏名：藤原 聡枝
ローマ字氏名：(Fujiwara, Satoe)
所属研究機関名：大阪医科大学
部局名：医学部
職名：講師
研究者番号(8桁)：90707960

研究分担者氏名：兪 史夏
ローマ字氏名：(Yu, Saha)
所属研究機関名：大阪医科大学
部局名：医学部
職名：非常勤医師
研究者番号(8桁)：80625674

(2)研究協力者
該当なし

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。