

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K20173

研究課題名(和文) 子宮頸がん進展における局所免疫制御モニタリング法の検討と抗腫瘍免疫回避機構の検討

研究課題名(英文) Study of the local immune system monitoring and anti-tumor immune escape mechanism in cervical cancer development

研究代表者

江口 聡子 (EGUCHI, SATOKO)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80707810

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：p53の機能異常を持つ子宮頸癌細胞においては、survivin抑制とTRAILの併用が、シスプラチンとの併用に比べて有効である。進行・再発子宮頸癌に一律に化学療法を行なうのではなく、コンパニオン診断を行い、治療を個別化する上で、今回の研究が一助となる可能性がある。in vivoでの検討や臨床検体において、TRAIL耐性と survivinとの関連については未評価である。さらに、TRAIL単独、もしくは survivin阻害と TRAILの併用療による治療において、従来の化学療法以上の効果をもたらすかどうかを事前に判断できることは重要であり、効果予測のバイオマーカーの探索は必須であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Loss of p53 function due to HPV infection induces resistance to apoptosis in cervical cancer cells. TRAIL, which induces apoptosis in a p53-independent manner, may provide an alternative strategy for treating cervical cancer. Survivin, an antiapoptotic protein that is highly expressed in cancer cells, regulates apoptosis and the cell cycle. We investigated the therapeutic potential of targeting survivin, while focusing on the TRAIL-induced apoptosis pathway. The viability and cell cycle of HPV16-positive CaSki and SiHa cells were assessed after survivin knockdown by small interfering RNA (si-survivin). The small molecule YM155 and resveratrol were used as survivin inhibitors. Targeting of survivin expression might be an ideal strategy for cervical cancer treatment as it would decrease viable cell number and enhance apoptosis sensitivity. Further, combination therapy with TRAIL, rather than cisplatin, may be compatible with the proposed survivin-targeting strategy.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：survivin cervical cancer TRAIL HPV resveratrol

### 1. 研究開始当初の背景

子宮頸癌発癌にはヒトパピローマウイルス (HPV) 感染が必要条件である。HPV がコードする E6 遺伝子は、癌抑制遺伝子である p53 を分解することで細胞死 (アポトーシス) を抑制する。このように、子宮頸癌ではアポトーシスで中心的な役割を果たす p53 の機能が抑制されているため、他のアポトーシス経路による細胞死の誘導が治療において重要な役割を果たす可能性がある。Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) は p53 を介さずにアポトーシスを誘導する。Survivin はアポトーシス阻害因子 (inhibitor of apoptosis (IAP)) の一つで細胞死抑制機能を持つ。survivin は分化した正常細胞ではほぼ発現が認められない事で知られている。一方、子宮頸癌を含む多くの癌細胞で survivin は強発現し、予後と逆相関していることが報告されており、癌の治療ターゲットとして注目されている。

### 2. 研究の目的

本研究では、1子宮頸がん進展における局所免疫制御モニタリング法の検討と2子宮頸癌細胞の抗腫瘍免疫回避機構の解明を目的とする。

### 3. 研究の方法

PV16 型陽性子宮頸癌細胞株 CaSki と SiHa の survivin を siRNA を用いてノックダウンし、細胞生存と細胞周期に与える影響を評価した。また、上皮マーカーである E-cadherin の発現を評価した。

TRAIL 耐性細胞株である SiHa を用いて survivin 抑制と TRAIL 併用が

アポトーシスに与える影響について評価した。小分子 YM155 と resveratrol (RVT; ポリフェノールの一種で survivin 抑制効果があることで知られている) を survivin 阻害剤として使用した。

### survivin ノックダウン

(Si-survivin) survivin 阻害剤と TRAIL または cisplatin (CDDP) 併用によるアポトーシスへの効果をアネキシン-V 染色で評価した。

### 4. 研究成果

子宮頸癌ではアポトーシスで中心的な役割を果たす p53 の機能が抑制されているため他のアポトーシス経路による細胞死の誘導が治療において重要な役割を果たす可能性がある。TRAIL は p53 を介さずにアポトーシスを誘導する因子であり癌治療において近年注目されている。

Survivin はアポトーシス阻害因子の一つで細胞死抑制機能を持つ。survivin は子宮頸癌を含む多くの癌細胞で強発現し予後と逆相関していることが報告されており、癌治療ターゲットとして注目されている。今回我々は TRAIL 誘導性アポトーシス経路に着目し、survivin を標的とした子宮頸癌治療の可能性について検討した。今回の研究により、survivin は子宮頸癌細胞株 SiHa, CaSki において細胞生存および細胞周期に寄与し、survivin 抑制は細胞生存抑制を誘導することが確認された。Survivin 阻害剤および survivin ノックダウンによる survivin 抑制により、TRAIL 耐性株 SiHa においても、TRAIL 誘導性アポトーシスを相乗的に誘導することが可能となった。一方で、survivin 阻害と CDDP 併用ではアポトーシスは増強されなかった。子宮頸癌細胞株において、

survivin抑制は細胞生存を抑制し、アポトーシス感受性を増強した。survivin抑制とp53非依存的にアポトーシスを誘導できるTRAILとの併用が特に有効である可能性が示唆された。p53の機能異常を持つ子宮頸癌細胞においては、survivin抑制とTRAILの併用が、シスプラチンとの併用に比べて有効である可能性が示唆された。進行・再発子宮頸癌に一律に化学療法を行なうのではなく、コンパニオン診断を行い、治療を個別化する上で、今回の研究が一助となる可能性がある。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 3 件)

Nakamura H, Taguchi A, Kawana K, Kawata A, Yoshida M, Fujimoto A, Ogishima J, Sato M, Inoue T, Nishida H, Furuya H, Tomio K, Eguchi S, Mori-Uchino M, Yamashita A, Adachi K, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Int J Oncol. 2016 Nov;49(5):2155-2162. doi: 10.3892

Inoue T, Adachi K, Kawana K, Taguchi A, Nagamatsu T, Fujimoto A, Tomio K, Yamashita A, Eguchi S, Nishida H, Nakamura H, Sato M, Yoshida M, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Oda K, Osuga Y, Fujii T.

Int J Oncol. 2016 Oct;49(4):1297-304. doi: 10.3892

Nakamura H, Taguchi A, Kawana K, Baba S, Kawata A, Yoshida M, Fujimoto A, Ogishima J, Sato M, Inoue T, Nishida H,

Furuya H, Yamashita A, Eguchi S, Tomio K, Mori-Uchino M, Adachi K, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T.

Oncotarget. 2018 Feb 5;9(17):13451-13461. doi: 10.18632

Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Ogishima J, Eguchi S, Yamashita A, Tomio K, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T.

PLoS One. 2017 Apr 28;12(4):e0176353. doi: 10.1371

〔学会発表〕(計 0 件)

〔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：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://plaza.umin.ac.jp/kyobgyn/recruit/laboratory/adachi.html>

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

江口聡子 (SATOKO EGUCHI)

東京大学医学部附属病院助教

研究者番号：80707810

(2)研究分担者  
( )

研究者番号：

(3)連携研究者  
( )

研究者番号：

(4)研究協力者  
( )