

令和 4 年 4 月 22 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16806

研究課題名(和文) プロラクチンを介した子宮内膜癌の発癌・増殖機構の解明と新たな予防・治療戦略

研究課題名(英文) Elucidation of carcinogenesis and proliferation mechanisms of prolactin-mediated endometrial cancer: novel strategy for prevention and treatment

研究代表者

山口 宗影 (Yamaguchi, Munekage)

熊本大学・病院・講師

研究者番号：20626535

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究において、子宮内膜癌の9割を占めるホルモン依存型とされるタイプ 子宮内膜癌のうち2割は高プロラクチンを呈した。高プロラクチン群の子宮内膜癌の特徴は、若くインスリン抵抗性がなく、PTEN変異を伴わないことから、この群は従来の群と比較して臨床背景や発癌機構が分子学的に異なる可能性が示唆された。子宮内膜癌細胞は、プロラクチンの刺激によりエストロゲン受容体を介したエストロゲンの作用も増強され、増殖能が亢進した。プロラクチン受容体の下流シグナルのうちMAPKを介したシグナルが重要であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ホルモン依存型であるタイプ 子宮内膜癌の中で、高プロラクチン関連の子宮内膜癌は従来の子宮内膜癌と比較して臨床的ならびに分子学的特徴が異なることを明らかにした。そのため、従来の子宮内膜癌と異なる治療戦略が求められる。高プロラクチン関連の子宮内膜癌は若年者に多いため、治療として妊孕性温存療法を用いることが多いが、治療に難渋することもあり。既存の高用量プロゲステロン療法に加えて、ドパミン作動薬を併用し血清プロラクチン値を下げることで、高プロラクチン関連の子宮内膜癌の治療に有用である可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, 20% of women with type I endometrial cancers, which are considered hormone-dependent and account for 90% of endometrial cancers, presented with high levels of serum prolactin. Women with endometrial cancer who present high prolactin levels were characterized by young age, lack of insulin resistance, and absence of PTEN mutations, suggesting that the clinical background and their carcinogenesis may be molecularly different in this group compared to the conventional group. Endometrial cancer cells were also stimulated by prolactin, which also enhanced effects via estradiol via the increased expression of estrogen receptors and increased proliferative potential. It suggests that MAPK-mediated signals among the downstream signals of prolactin receptors play a crucial role in the progression of endometrial cancer associated with high prolactin levels.

研究分野：腫瘍内分泌

キーワード：子宮内膜癌 プロラクチン ホルモン 代謝性疾患 生活習慣病(高血圧、糖尿病) 子宮内膜 妊孕性温存 エストロゲン

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、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高プロラクチン (PRL) 血症は月経周期異常や黄体機能不全をきたし、これらの異常は子宮内膜癌の 9 割を占めるホルモン依存型とされるタイプ 1 子宮内膜癌の既知のリスク因子と重複する。近年、子宮内膜癌患者の一部は血清 PRL 値が高いことが報告され、われわれも発表している。さらに、PRL は PRL 受容体を介して細胞増殖に関わるが、正常子宮内膜や子宮内膜癌と高 PRL 血症との関連は不明である。われわれは、妊孕性温存を目的として黄体ホルモン療法を行った若年子宮内膜癌患者のうち高 PRL 血症患者に対して抗 PRL 薬であるドパミン作動薬を併用した群では、併用しなかった群と比較して、有意に子宮摘出までの期間が長かったことを報告した。高 PRL 血症は、二次的な内分泌環境の変化ならびに PRL 受容体を介した PRL の直接作用の両面から、タイプ 1 子宮内膜癌の発癌・増殖に関与している可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、子宮内膜癌における高 PRL 血症患者の臨床背景を明らかにし、PRL が子宮内膜腺細胞や子宮内膜癌細胞に及ぼす影響を解析し、PRL による子宮内膜癌の発癌・増殖機構を解明する。

3. 研究の方法

A. 子宮内膜癌患者の臨床情報ならびに臨床検体を用いた解析

2010 年から 2012 年に手術を施行された子宮内膜癌患者 99 名において、子宮内膜癌の病理組織学的診断をタイプ (類内膜癌 G1 と G2) とタイプ (類内膜癌 G3 と漿液性癌) に分類し、術前の血清 PRL 値 20ng/mL を基準に 2 群 (高 PRL 群と低 PRL 群) に分類し、臨床背景や免疫組織学的染色を用いた腫瘍内の蛋白発現量を比較し解析した。

B. 子宮内膜腺ならびに子宮内膜癌の細胞株を用いた解析

増殖期子宮内膜腺から作成された不死化子宮内膜腺細胞株 (EM-E6/E7/TERT) と 39 歳の類内膜癌患者から作成された子宮内膜癌細胞株 (Ishikawa cells) を用いた。PRL の添加を行い、細胞内の PRL 受容体、その下流因子である pJAK2, MAPK, PI3K, STAT, ならびにエストロゲン受容体の発現を検討した。さらにエストラジオール (E2) や PRL 添加後の増殖能の変化を解析した。MAPK 阻害剤として U0126 を用いた。

4. 研究成果

A. 子宮内膜癌患者の臨床情報ならびに臨床検体を用いた解析

タイプ の子宮内膜癌の解析において、高 PRL 群では年齢が有意に若くインスリン抵抗性が有意に低かった。

TABLE 3. Comparison of the patient characteristics between the HP group and LP group in type I endometrial cancer

Patients characteristics	HP group (N = 14)	LP group (N = 63)	P
Type I			
Age (yr)	45.2 (8.2, 32-60)	52.2 (11.0, 25-72)	0.028†
Nulliparous [n (%)]	7 (50.0)	26 (41.3)	0.550‡
BMI (kg/m ²)	23.3 (5.2, 13.5-36.4)	26.8 (7.2, 17.8-50.4)	0.093†
Premenopause	10 (71.4)	30 (47.6)	0.107‡
HOMA-IR*	1.6 (0.9, 0.7-4.3)	2.5 (2.8, 0.3-2.1)	0.033†
No. prolactin examination	2.0 (1.3, 1-5)	2.0 (2.2, 1-12)	0.950†

タイプ の子宮内膜癌の解析において、腫瘍組織の PRL 受容体とその下流因子の pJAK2 の発現が有意に高かった。タイプ の子宮内膜癌の解析では、全て有意差がみられなかった。

TABLE 6. Comparison of the immunostaining score between the HP group and LP groups according to the pathogenetic type

	Type I (n = 77) [mean ± SD (range)]			Type II (n = 22) [mean ± SD (range)]		
	HP group (n = 14)	LP group (n = 63)	P*	HP group (n = 4)	LP group (n = 18)	P*
PRLR scoring	6.8 ± 3.6 (2-12)	3.9 ± 2.9 (0-12)	0.003	4.0 ± 2.8 (0.5-7.5)	4.3 ± 2.7 (0-7.5)	0.774
pJAK2 scoring	5.7 ± 3.6 (1.5-12)	2.6 ± 1.5 (0-6.5)	<0.001	2.5 ± 0.5 (0-4)	1.7 ± 1.0 (2-3)	0.166
ER-α scoring	4.5 ± 3.2 (0-12)	4.4 ± 3.0 (0-12)	0.822	0.0 ± 0.0 (0-0)	0.9 ± 1.0 (0-3.5)	0.066
PgR scoring	5.2 ± 2.7 (0.5-9)	5.1 ± 3.2 (0-12)	0.905	0.7 ± 0.9 (0-2)	1.2 ± 2.0 (0-7.5)	0.967

PTEN 欠失が多くみられるタイプ 子宮内膜癌において、腫瘍組織の PTEN 欠失率が高 PRL 群では有意に低かった。

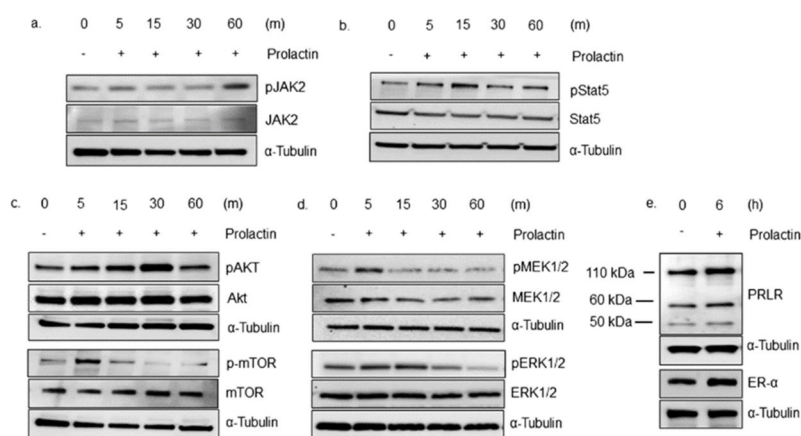
TABLE 8. Comparison of the PTEN expression between the HP group and LP groups in type I endometrial cancer

	HP group (N=12)	LP group (N=56)
Positive [n (%)]	9 (75.0)	22 (39.3)
Loss of PTEN [n (%)]	3 (25.0)	34 (60.7)

以上より、高 PRL が関わる子宮内膜癌患者は、従来の子宮内膜癌と比較し、若くインスリン抵抗性が関与しないことが示唆された。タイプ 子宮内膜癌の発癌・増殖機構において、PRL-PRL 受容体のシグナルが重要な役割を担っていることが示唆された。PTEN 欠失率が有意に低いことは、PRL 関連の子宮内膜癌は従来の子宮内膜癌の発癌機構と異なることが示唆された。

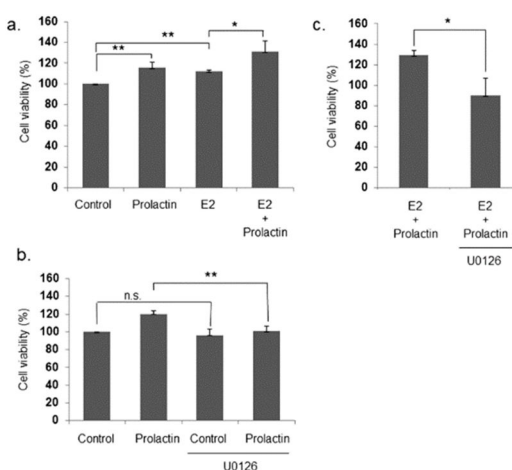
B. 子宮内膜腺ならびに子宮内膜癌の細胞株を用いた解析

EM-E6/E7/TERT ならびに Ishikawa 細胞に PRL を添加すると、両細胞では pJAK2, PRL 受容体、エストロゲン受容体 の発現が有意に増加した。さらに、pJAK2 の下流の三大経路である MAPK, PI3K, STAT は、EM-E6/E7/TERT は PRL 添加後全て増加した (図: PRL 添加後の EM-E6/E7/TERT における蛋白量の時間的变化)。



一方で、同様の実験において Ishikawa 細胞では MPAK のみが増加した。つまり、両細胞では PRL 添加により活性化される細胞内経路が異なることがわかった。また、両細胞において、エストロゲンの添加により亢進する増殖能は、PRL の添加により、さらに亢進した。

PRL 添加により、MPAK のみ活性化される Ishikawa 細胞に MAPK 阻害剤である U0126 で前処理すると、PRL により上昇した蛋白発現や増殖能は認められなかった (図: Ishikawa 細胞の増殖能の検討)。



正常子宮内膜腺では、PRL の刺激により、エストロゲン受容体 の発現増加を介し、増殖能が亢進することが示唆された。無排卵周期女性では、増殖期内膜が持続しエストロゲンに加えて PRL に長期暴露することは、子宮内膜腺の異常増殖に繋がることが示唆された。高 PRL 血症女性が発症する子宮内膜癌では、PRL-PRL 受容体シグナルのうち、MAPK を介した機構が癌の増殖に重要であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Erdenebaatar Chimeddulam	4. 巻 38
2. 論文標題 Serum prolactin contributes to enhancing prolactin receptor and pJAK2 in type I endometrial cancer cells in young women without insulin resistance	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int. J. Gynecol. Pathol.	6. 最初と最後の頁 318-325
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/PGP.0000000000000527.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Munekage Yamaguchi	4. 巻 4
2. 論文標題 Prolactin enhances the proliferation of proliferative endometrial glandular cells and endometrial cancer cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Endocr. Soc.	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1210/jendso/bvz029. eCollection 2020 Feb 1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Erdenebaatar, Chimeddulam	4. 巻 28
2. 論文標題 Administration of Cabergoline Contributes to Preserving Fertility in Young Hyperprolactinemic Patients With Endometrial Cancer Treated With Medroxyprogesterone Acetate	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Gynecologic Cancer	6. 最初と最後の頁 539-544
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/IGC.0000000000001196	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 山口宗影
2. 発表標題 本邦におけるPOLE変異子宮内膜癌の臨床病理学的特徴
3. 学会等名 第19回日本婦人科がん分子標的研究会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Munekage Yamaguchi
2. 発表標題 Prolactin enhances the proliferation of endometrial glandular cells and endometrial cancer cells in conjunction with estradiol via regulation of prolactin receptor and estrogen receptor
3. 学会等名 第71回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Munekage Yamaguchi
2. 発表標題 Prolactin enhances the proliferation of endometrial glandular cells and endometrial cancer cells in conjunction with estradiol via regulation of prolactin receptor and estrogen receptor
3. 学会等名 第61回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Munekage Yamaguchi
2. 発表標題 Anti-Prolactin drugs for young women with endometrial cancer who receive fertility-sparing treatment; A novel therapeutic strategy
3. 学会等名 12.AMC GYN Cancer International Symposium (KGOG Joint Symposium) (招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Munekage Yamaguchi
2. 発表標題 Prolactin enhances the proliferation of endometrial glandular cells and endometrial cancer cells in conjunction with estradiol via regulation of prolactin receptor and estrogen receptor
3. 学会等名 6th Biennial Meeting of Asian Society of Gynecologic Oncology (ASGO) (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 山口宗影
2. 発表標題 Administration of cabergoline contributes to preserving fertility in young hyperprolactinemic patients with endometrial cancer treated with medroxyprogesterone acetate
3. 学会等名 第70回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 山口宗影
2. 発表標題 プロラクチンによる子宮内膜の形態と機能の変化：子宮内膜癌の発癌・増殖機構の観点から
3. 学会等名 第50回日本臨床分子形態学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 山口宗影
2. 発表標題 Elucidation of the involvement of prolactin in endometrial cancer: A novel strategy for young hyperprolactinemic patients with endometrial cancer
3. 学会等名 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society
4. 発表年 2018年～2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Munekage Yamaguchi	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer, Japan	5. 総ページ数 17
3. 書名 Molecular Diagnosis and Targeting for Gynecologic Malignancy	

1. 著者名 山口宗影	4. 発行年 2019年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 20-23
3. 書名 一冊でわかる婦人科腫瘍の画像診断	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------