

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09805

研究課題名（和文）内分泌学的因子を包含した新たな子宮内膜癌の分類と新規治療戦略の確立

研究課題名（英文）The endocrinological contribution to the novel strategy of endometrial cancer

研究代表者

齋藤 文誉（Saito, Fumitaka）

熊本大学・病院・助教

研究者番号：20555742

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）：子宮内膜癌への内分泌学的異常の関与を検討した結果、子宮内膜癌症例では高PRL血症と肥満を有するインスリン抵抗性が高頻度に認められ、高PRL血症を有する子宮内膜癌ではI型の子宮内膜癌と同様の臨床像を呈する一方で、分子生物学的には異なる発癌機構を有している可能性が示唆された。また、高PRL血症を有する若年子宮内膜癌症例では、MPA療法後の再燃が少なく、カベルコリンによる管理を継続することでよりよい転帰が期待できることが示された。さらに、基礎研究ではPRLによるMAPKを介した子宮内膜癌の発癌機構をin vitroで証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、AYA（Adolescent and Young Adult: 思春期・若年成人）世代のがん医療における妊孕性温存の重要性が取り上げられ、子宮内膜癌では酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）療法が行われている。当施設ではこれまで、内分泌学的異常が発生・進展に関与する子宮内膜癌では、MPA療法に加えそれらを是正することで良好な転帰が期待できることを示してきた。今回、基礎研究で分子生物学的にその病態を明らかにできた。今後、さらに本領域の重要性は高まることが考えられる。

研究成果の概要（英文）：The endocrine disorders caused by lifestyle-related diseases are involved in the development of type 1 endometrial cancer. On the analysis of the endocrine profiles in these patients, we focused our attention on the existence of patients with high serum prolactin (PRL) levels. These results indicate that PRL may be implicated in the development of endometrial cancer. Furthermore, MPA therapy followed by the controlling PRL levels may be effective for achieving pregnancy as well as treating endometrial cancer.

研究分野：婦人科癌

キーワード：子宮内膜癌 内分泌

1. 研究開始当初の背景

- 臨床的背景 -

子宮内膜癌の発癌機構は、以前よりエストロゲン依存性の I 型と非依存性 II 型に分類され、I 型では *PTEN* 遺伝子の異常がその発生・進展に深く関与していることが知られているが、その詳細は未だに解明されていない。当施設で作成に成功した *PTEN* 不活化による子宮内膜癌モデルマウスでは、エストロゲンの漸減に伴って高率に発癌が認められ、エストロゲン依存性と提唱されてきた I 型の子宮内膜癌の病態における内分泌学的関与の再検討が必要と考えられた。この基礎研究の結果に基づき、子宮内膜癌症例における内分泌学的検査を行ってきた結果、子宮内膜癌において高 PRL 血症、インスリン抵抗性を示す症例が存在することが明らかとなった。熊本大学医学部附属病院産科・婦人科で 2010 年から 2017 年までに治療を行った子宮内膜癌症例 426 例の検討では、119 例(27.9%)に高 PRL 血症、123 例(28.9%)にインスリン抵抗性が認められ、これらの子宮内膜癌の発癌機構への関与が疑われた。その中には子宮を温存し、酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)による内分泌療法に併せて、ドパミン作動薬による PRL 産生の抑制、あるいはメトホルミンによるインスリン抵抗性の改善を行うことで、再燃なく妊娠成立に至った例もあり、今後、症例の血中 PRL 値やインスリン抵抗性を評価することによって子宮内膜癌の発症予防や治療に役立つ可能性が期待できる。

- 基礎研究的背景 -

**PRL の子宮内膜癌発癌への関与**

当施設で得られた術後検体において、月経周期別のヒト正常子宮内膜における PRL 受容体とエストロゲン受容体の発現を検討した結果、同様の発現パターンが認められた。この結果は PRL が PRL 受容体を介してエストロゲン受容体の発現を調節していることを示しており、同様のメカニズムは黄体でも証明されている。また、脱落膜では PRL が産生されていることは既知の事実であり、PRL と子宮内膜との間には未だ解明されていない何らかの相互作用が存在していることが考えられる。I 型の子宮内膜癌では II 型に比してエストロゲンレセプターやインスリン様成長因子-1(IGF-1)レセプターが強発現していることが示されているが、これまでの当施設での解析では PRL レセプターの発現については差異が認められていない。その一方で、*PTEN* と並んで I 型の子宮内膜癌の発生・進展への関与が示されている *Ras* のシグナル伝達経路の活性化には PRL の関与が報告されている。

**インスリン抵抗性の子宮内膜癌発癌への関与**

インスリン抵抗性による高インスリン血症は、IGF-1の活性を制御しているIGF-1結合蛋白の産生量を減少させ、その結果、がん細胞の増殖を促進するIGF-1の活性を高めることが示されている。先述したように、I型の子宮内膜癌ではII型に比してIGF-1レセプターが強発現しており、インスリン抵抗性が子宮内膜癌の発癌・進展に関与していることが考えられる。

2. 研究の目的

近年、PRL が子宮内膜癌の危険因子のひとつであることを支持する報告がみられ<sup>6,7)</sup>、PRL による *Ras* のシグナル伝達経路の活性化が提唱されている<sup>5)</sup>。また、インスリン抵抗性改善薬であるメトホルミンの使用により多領域のがんの発症率が著明に減少することが示されている。しかし、PRL およびインスリンの両者を包含した子宮内膜癌発生機構の研究はいまだ少なく、さらには PRL の制御やインスリン抵抗性の改善によってヒトの子宮内膜癌の治療を試みる研究もみられない。高 PRL 血症に対する治療薬としてはドパミン作動薬、インスリン抵抗性についてはインスリン抵抗性改善薬が既存し、産婦人科領域のみならずそれぞれ脳神経外科領域、代謝内科領域でも広く使用されており、その安全性は担保されている。PRL の制御あるいはインスリン抵抗性改善により一部の子宮内膜癌の発生・進展を抑制できることが本研究で証明されれば、本邦において急増している子宮内膜癌の新たな治療戦略の光明となる。また、PRL および高インスリン血症を介した子宮内膜癌の発癌・進展機構を証明することで、高 PRL 血症あるいはインスリン抵抗性により発症した子宮内膜癌における治療法としてのドパミン作動薬やインスリン抵抗性改善薬の有用性を基礎研究の領域から裏付けることが出来る。

当施設では子宮温存を希望する若年性症例を含め、多数の子宮内膜癌症例を治療する機会がある。その中で、高 PRL 血症およびインスリン抵抗性を有する症例を抽出し臨床病理学的検討を行い、既知の I 型および II 型の臨床像と比較することで、高 PRL 血症やインスリン抵抗性が関与する子宮内膜癌の病態を検討することが可能となる。さらに、内分泌学的異常のみならず家族歴を有する症例を抽出し、それらにおける遺伝子異常(*PTEN*、*Ras*、*p53* 等)を解析することで、各群に特徴的な遺伝子異常のパターンが見いだせる可能性がある。

これらの内分泌学的異常と分子生物学的異常の関連を包括的に解析した研究はなく、本研究で得られる知見により、**内分泌学および分子生物学的因子を包含した新たな子宮内膜癌分類**の構築が期待できる。さらに、分類された各型に特徴的な内分泌学的異常の是正や、分子標的薬の使用を従来の治療法に併行して行い、治療の個別化を行うことで、より良好な予後が期待できる。

### 3. 研究の方法

#### 【臨床研究】

当施設で加療を行う子宮内膜癌の臨床背景と内分泌学的プロファイリングの評価を行うことで、子宮内膜癌へ内分泌学的異常の関与を検討する。また、それらと子宮内膜癌の発癌に関与する種々の遺伝子異常との相関についても解析を行い、**分子生物学および内分泌学的因子を包含した新たな子宮内膜癌の分類の可能性を探求する**。妊孕能温存を目的としてMPA療法が行われた症例では、ドパミン作動薬による高PRL血症の正常化やメトホルミンによるインスリン抵抗性改善により、その後の再燃が抑制されるか否かについて経過観察を行う。これらにより、子宮内膜癌の発生および治療後の転帰における内分泌学的異常の関与を臨床的側面から明らかにする。

#### 【基礎研究】

これまでの研究で、PRLはPRL受容体の下流に存在するJak2-Stat経路を介し核内のエストロゲン受容体および細胞膜に存在するエストロゲン受容体であるGPR30を活性化していることが予想される。子宮内膜腺上皮不死化細胞株および子宮内膜癌細胞株を使用し、PRL添加による増殖能の変化をPRL受容体の下流シグナルのレベルで解析し、PRLを介した子宮内膜癌の発癌・進展機構を*in vitro*で解明する。

### 4. 研究成果

#### 【臨床研究】

- 子宮内膜癌の発癌機構におけるPRLの関与

当施設で加療を行った子宮内膜癌の臨床背景と内分泌学的プロファイリングの評価を行うことで、子宮内膜癌への内分泌学的異常の関与を検討してきた。その結果、子宮内膜癌症例では高PRL血症と肥満を有するインスリン抵抗性が高頻度に認められ、これらはI型の子宮内膜癌に多い傾向がみられた。子宮内膜癌へのPRLの関与を検討するために、まず、当施設で加療を行った子宮内膜癌の発癌に関わる因子を多変量解析で検討した結果、肥満とリンチ症候群関連の家族歴が有意に関与していることが明らかとなった。高PRL血症のみを有する群(高PRL群)、肥満とインスリン抵抗性(HOMA-IR > 2.5)のみを有する群(肥満群)、リンチ症候群関連腫瘍の家族歴のみを有する群(遺伝関連群)の3群を抽出し、臨床病理学的に比較を行った結果、3群間に臨床病理組織学的な相違は認められなかった(図5)。さらに、3群で、PRL受容体(PRLR)、エストロゲン受容体(ER)、プロゲステロン受容体(PR)、PTENの発現を免疫組織化学的に評価し、各群における病態の相違を検討した結果、高PRL群では他の2群と比較してPTEN変異の頻度が有意に低かった(図6)。**この結果から、高PRL血症を有する子宮内膜癌では、I型の子宮内膜癌と同様の臨床像を呈する一方で、分子生物学的には異なる発癌機構を有している可能性が示唆された。**

図5. 各群の臨床病理学的背景

Characteristics	高PRL血症群 (n=21)	肥満群 (n=30)	遺伝関連群 (n=35)
年齢(歳)			
平均値	45.6	51.0	53.0
中央値(範囲)	45 (27-70)	56 (26-85)	52 (30-72)
FIGO stage (%)			
I	15 (71.4)	20 (66.7)	23 (65.7)
II	1 (4.8)	7 (23.3)	3 (8.6)
III	3 (14.3)	3 (10.0)	7 (20.0)
IV	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (5.7)
組織型(%)			
EA, G1 and G2	17 (81.0)	25 (83.3)	29 (82.9)
EA, G3	2 (9.5)	0 (0.0)	4 (11.4)
Serous	2 (9.5)	2 (6.7)	1 (2.9)
Others	0 (0.0)	3 (10.0)	1 (2.9)

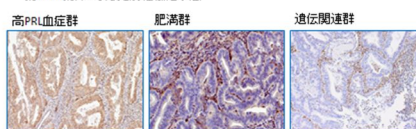
EA: Endometrioid adenocarcinoma, G: Grade

図6. 各群におけるPTEN変異の割合

	高PRL血症群	肥満群	遺伝関連群
PTEN mutation	2/12 (16.7%)	7/15 (46.7%)	7/11 (63.6%)

(P < 0.05, t-test)

-抗PTEN抗体による免疫組織化学法-



高PRL血症群では他の2群と比較してPTEN変異の頻度が有意に低かった。

- 子宮内膜癌におけるMPA療法の反応性に関与する内分泌学的因子の検討

初期の子宮内膜癌類内膜腺癌に対する酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)療法では、治療が奏効しない症例や治療後に再燃をきたす症例が存在する。その一方で、当施設では治療過程において、高PRL血症や耐糖能異常等の内分泌学的異常の是正を行うことで良好な経過を辿った症例を経験している。当施設で施行したMPA療法について、MPAの奏効率および治療後の再燃に関与する内分泌学的因子の抽出を行いさらに、それらが子宮内膜癌症例の転帰に与える影響について検討を行った。その結果、インスリン抵抗性を有する症例ではMPA療法が奏効しにくい、メトホルミンを併用することで奏効率上がる可能性が示唆

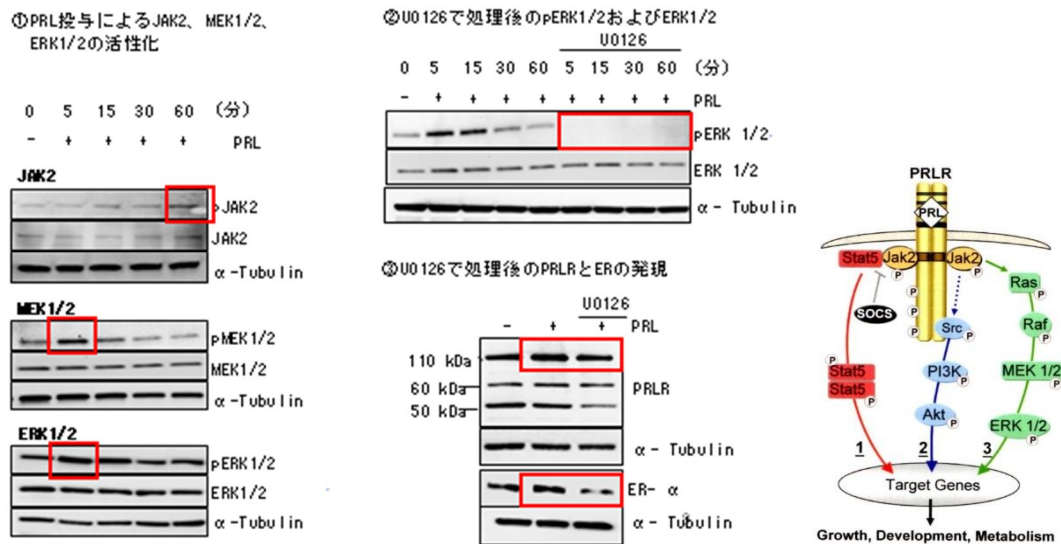
された。また、高 PRL 血症を有する若年子宮内膜癌症例では、MPA 療法後の再燃が少なく、カベルゴリンによる管理を継続することでよりよい転帰が期待できることが示された。

**【基礎研究】**

基礎研究では、子宮内膜類内膜癌 G1 細胞株(Ishikawa 細胞)を用いて PRL 曝露後の PRL 受容体の下流シグナルの解析を行う目的で、PRL 投与後の Jak2-MEK1/2-ERK1/2 による MAPK 経路を介する細胞増殖能を検討した。その結果、PRL 投与で JAK2 の活性化およびその下流に位置する MEK1/2 と ERK1/2 の活性化が確認された。さらに、MEK1/2 の阻害剤である U0216 投与の投与でその下流の ERK1/2 はリン酸化が行われず、その結果、

エストロゲン受容体の発現も減弱した。すなわち、PRL による MAPK を介した子宮内膜癌の発癌機構を in vitro で証明した。

図8. Ishikawa細胞におけるPRL投与後の下流シグナルの変化



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Monsur Mahina, Yamaguchi Munekage, Tashiro Hironori, Yoshinobu Kumiko, Saito Fumitaka, Erdenebaatar Chimeddulam, Li Chenyan, Iwagoi Yutaka, Ohba Takashi, Iyama Ken-ichi, Katabuchi Hidetaka	4. 巻 54
2. 論文標題 Endometrial cancer with a POLE mutation progresses frequently through the type I pathway despite its high-grade endometrioid morphology: a cohort study at a single institution in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Molecular Morphology	6. 最初と最後の頁 133 ~ 145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-020-00273-3	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 Mahina Monsur, Munekage Yamaguchi, Hironori Tashiro, Kumiko Yoshinobu, Fumitaka Saito, Chimeddulam Erdenebaatar, Chenyan Li, Yutaka Iwagoi, Takashi Ohba, Ken-Ichi Iyama, Hidetaka Katabuchi	4. 巻 -
2. 論文標題 Endometrial cancer with a POLE mutation progresses frequently through the type I pathway despite its high-grade endometrioid morphology: a cohort study at a single institution in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Molecular Morphology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-020-00273-3	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 該当する
1. 著者名 Chimeddulam Erdenebaatar, Munekage Yamaguchi, Mahina Monsur, Fumitaka Saito, Ritsuo Honda, Hironori Tashiro, Takashi Ohba, Ken-Ichi Iyama, Hidetaka Katabuchi	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 International journal of gynecological pathology	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamaguchi M, Erdenebaatar C, Saito F, Honda R, Ohba T, Kyo S, Tashiro H, Katabuchi H	4. 巻 10
2. 論文標題 Prolactin Enhances the Proliferation of Proliferative Endometrial Glandular Cells and Endometrial Cancer Cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Endocr Soc	6. 最初と最後の頁 -
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 -

[学会発表] 計7件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Katabuchi H
2. 発表標題 Molecular and endocrine-targeted therapeutic modalities for endometrial cancer
3. 学会等名 The 35th Korean Society of Gynecologic Annual Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fumitaka Saito, Chimeddulam Erdenebaatar, Mahina Monsur, Munekage Yamaguchi, Ritsuo Honda, Takashi Ohba, Hironori Tashiro, and Hidetaka Katabuchi
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 11th AACR-JCA Joint Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019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 AMC GYN Cancer International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamaguchi M, Saito F, Honda R, Ohba T, Tashiro H, Katabuchi H
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

1. 発表者名 Monsur M, Yamaguchi M, Saito F, Ohba T, Tashiro H, Katabuchi H
2. 発表標題 Elucidation of the clinicopathological characteristics of POLE-mutated endometrial cancer.
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

1. 発表者名 Yamaguchi M, Saito F, Honda R, Ohba T, Tashiro H, Katabuchi H
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

1. 発表者名 Yamaguchi M, Saito F, Tashiro H, Katabuchi H
2. 発表標題 Clinicopathological characteristics of POLE-mutated endometrial cancer in Japanese patients.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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
研究 分担者	田代 浩徳  (Tashiro Hironori)  (70304996)	熊本大学・大学院生命科学研究部(保)・教授   (17401)	
研究 分担者	片瀬 秀隆  (Katabuchi Hidetaka)  (90224451)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・名誉教授   (17401)	

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
---------	---------