

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09481

研究課題名（和文）子宮頸部小細胞癌の臨床病理学的解析と治療抵抗性メカニズムの解明

研究課題名（英文）Clinicopathological analysis and investigation of treatment-resistant mechanisms in small cell carcinoma of the uterine cervix

研究代表者

吉野 潔（Yoshino, Kiyoshi）

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号：90362730

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）：子宮頸部小細胞神経内分泌癌（SCNEC）は生殖可能年齢の女性に主に発症し、予後不良である。そのため有効な治療の開発が望まれている腫瘍である。現時点では化学療法が子宮頸部SCNECの管理において重要な役割を果たすことが示されてきている。我々は北九州地域での子宮頸部小細胞癌の症例を集積し、臨床病理学的特徴と治療効果との関係を解析した。その結果手術、放射線、化学療法の治療手段のうち化学療法を組み込んだ場合が最も予後が良い傾向が示された。子宮頸癌組織から採取された腫瘍組織を用いた3D培養系において抗癌剤感受性試験が可能であり、今後臨床応用に向けてさらに発展させていく必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

子宮頸部小細胞癌は通常の腺癌や扁平上皮癌と異なり前がん病変に関して存在の有無すら不明である。発症から進行が早く、また検診での早期発見は不可能であることから、進行がんの治療の確立が求められる。我々の研究は有効な化学療法のレジメンを本研究の症例および過去の報告された論文から導き出し、患者に有効な治療手段を提示できる可能性が示された。また3D初代培養を応用し、患者に薬剤を投する前に感受性を推定できる可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix (SCNEC) predominantly affects women of reproductive age and has a poor prognosis. It is therefore a tumor for which the development of effective treatment is desirable. At present, chemotherapy has been shown to play an important role in the management of cervical SCNEC. We collected cases of small cell carcinoma of the cervix in the Kitakyushu area and analyzed the relationship between clinicopathological features and treatment response. The results showed that among the treatment modalities of surgery, radiation and chemotherapy, the prognosis tended to be best when chemotherapy was incorporated. Anticancer drug sensitivity testing is possible in a 3D culture system using tumor tissue taken from cervical cancer tissue and should be further developed for clinical application.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：子宮頸部小細胞癌

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

子宮頸部小細胞癌は 30 歳代など比較的若年の女性に発症し、その予後は極めて不良である。子宮頸癌の 1-5%と発症が稀であるが故に病態解明に関する研究は進んでおらず、有効な治療法の開発に至っておらず治療法の開発が望まれている。

2. 研究の目的

申請者は臨床検体を用いて子宮頸部小細胞癌の臨床病理学的特徴の解析を進めるとともに、3 次元初代培養を用いて治療抵抗性のメカニズムを解明することを目的とした。

また治療抵抗性のメカニズムを解析するにあたり、学術的背景として我々がこれまでに行ってきた以下の知識・経験を本研究に応用する。

- CTOS による薬剤感受性試験が可能である。
- 蛋白発現プロファイルは子宮頸部扁平上皮癌、腺癌よりも肺小細胞癌に類似すること。
- プラチナ耐性子宮頸癌細胞株で高発現している遺伝子の一つに **UBE2L6** を初めて同定した。**UBE2L6** が **ABC** トランスポーターある **ABC6** の発現を誘導することによりシスプラチン耐性に関与していること。

3. 研究の方法

臨床病理学解析

本研究は北九州市の主要 7 施設（北九州市立医療センター、飯塚病院、九州労災病院、小倉医療センター、小倉記念病院、産業医大病院、JCHO 九州病院）において過去病理学的に子宮頸部小細胞癌と診断しかつ治療を行った症例について詳細な解析を行い、予後との関連を検討する。診断および治療に関連する解析項目として{年齢、妊娠出産歴、閉経の有無、手術前既往歴、主訴、初診時診察所見、PS、身長、体重、腫瘍マーカー、子宮頸部細胞診、組織診、FIGO stage、血液生化学検査所見、化学療法の有無とそのレジメン、手術術式、初回治療時のリンパ節転移状況、子宮頸部腫瘍の大きさ、病理診断、免疫染色 TNM 分類、術後補助療法、化学療法レジメン名、再発の有無、再発時の血液生化学所見、再発部位、再発までの期間、転帰、全生存期間}が設定された。

治療抵抗性のメカニズムの解明

手術で得られる子宮頸部小細胞癌検体について CTOS (cancer tissue-originated spheroid)法を用いて 3 次元初代培養を行い、のちの研究に利用する。通常の癌細胞株の殆どは血清含有培地で接着培養されており、株化する過程で遺伝子変化が蓄積されている。したがって細胞株は元の癌細胞の性質を忠実に反映できない。また、腫瘍内で癌細胞は複数個が接着して存在するが、平面接着培養では擬似細胞外マトリクスとの接着のみで培養されている。これらの要因により通常の平面培養の細胞自体は患者生体内の状況とはかけ離れた状態である。この問題を改善するべく癌細胞を単細胞化することなくフィルターに通し、残った細胞集塊を無血清培地で培養することによって生体内の状態に近い 3 次元初代培養が可能となった。

4. 研究成果

臨床病理学解析：

北九州地域の過去 10 年間での子宮頸部小細胞癌は 18 例であった。年齢の中央値は 47.5 歳 (30-82 歳)、自覚症状は不正性器出血が最も多く、診断時の進行期は FIGO2008 分類で I 期が 47.9%を占めていた。初回治療としては手術療法および術後補助化学療法を行った症例が 55.6%であった。

(図 1. 年齢、症状、進行期、治療内容)

	Kitakyushu	Stage (FIGO 2008)	Kitakyushu	Primary treatment	Kitakyushu
Age, median (range)	47.5 years (30-82)	I	55.6% (10/18)	Surgery alone	0% (0/18)
Gravida ≥1	66.6% (12/18)	IB1	44.4% (8/18)	Surgery + adjuvant chemotherapy	55.6% (10/18)
Menopause	41.1% (7/17)	IB2	11.1% (2/18)	Surgery + adjuvant chemotherapy + radiation	5.6% (1/18)
		IB NOS	0% (0/18)	Surgery + radiation	0% (0/18)
		II	33.3% (6/18)	Surgery + CCRT	5.6% (1/18)
		IIA	5.6% (1/18)	Surgery + CCRT + chemotherapy	0% (0/18)
		IIB	27.8% (5/18)	NAC + surgery	0% (0/18)
		II NOS	0% (0/18)	NAC + surgery + adjuvant chemotherapy	0% (0/18)
		III	0% (0/18)	NAC + surgery + CCRT	5.6% (1/18)
		IIIA	0% (0/18)	Chemotherapy alone	5.6% (1/18)
		IIIB	0% (0/18)	Chemotherapy + radiation	0% (0/18)
		III NOS	0% (0/18)	Chemotherapy + radiation + chemotherapy	0% (0/18)
		IV	11.1% (2/18)	Chemotherapy + CCRT	0% (0/18)
		IVA	0% (0/18)	Radiation alone	11.1% (2/18)
		IVB	11.1% (2/18)	CCRT alone	11.1% (2/18)
		IV NOS	0% (0/18)	CCRT + chemotherapy	0% (0/18)
				CCRT + surgery + chemotherapy	0% (0/18)
Presenting symptom	Kitakyushu				
Abnormal genital bleeding	77.78% (14/18)				
Abdominal pain	11.11% (2/18)				
Asymptomatic	5.56% (1/18)				
Vaginal discharge	5.56% (1/18)				

病理組織像は68%が純粋型で25%が混合型であった。免疫染色ではChromogranin、Synaptophysin、NSE、CD56のすべてが陽性の症例が70-90%を占めていた。再発率は51.9%で再発部位は肝臓が30.5%と最多で、次いで肺、脳の順であった。全生存期間の中央値は16ヶ月(1-204ヶ月)であった。

(図2. 病理組織型)

Histology	Kitakyushu
Pure	75% (12/16)
Mix	25% (4/16)
adenocarcinoma	5.3% (1/16)
adenocarcinoma + squamous cell carcinoma	0% (0/16)
adenosquamous carcinoma	0% (0/16)
squamous cell carcinoma	12.5% (2/16)
squamous cell carcinoma + AIS	0% (0/16)
squamous cell carcinoma + sarcoma	0% (0/16)
endometrioid carcinoma	0% (0/16)
mucinous carcinoma	5.3% (1/16)
poorly differentiated adenocarcinoma	0% (0/16)
Immunohistology	
Chromogranin	82.5% (10/16)
Synaptophysin	88.2% (15/17)
NSE	40% (2/5)
CD56	100% (10/10)

(図3. 再発部位)

Recurrent site	Kitakyushu
adrenal gland	0.0% (0/18)
bone	0.0% (0/18)
brain	11.1% (2/18)
cervix	0.0% (0/18)
liver	22.2% (4/18)
lung	22.2% (4/18)
mediastinum	0.0% (0/18)
PAN	22.2% (4/18)
pancreas	11.1% (2/18)
peritoneum	16.7% (3/18)
PLN	0.0% (0/18)
pleural effusion	0.0% (0/18)
ventricle	0.0% (0/18)
stump	16.7% (3/18)
subcutaneous	0.0% (0/18)
skin	0.0% (0/18)
distant LN	27.8% (5/18)

北九州地域と過去の報告による諸外国との比較においては臨床病理学的な背景に違いは見られなかった。子宮頸部小細胞癌における再発部位として脳転移は10-20%と報告されている。今回、脳転移を認めた症例は全て初発時の腫瘍径が4cmを超えているものであった。治療後の経過観察においては腫瘍径と脳転移の相関をさらに解析する必要がある。

北九州地域と諸外国の子宮頸部小細胞癌の臨床的治療内容の比較を行うためにレビューを行い、以下の成果が得られた。エトポシド/プラチナ製剤は病理組織学的に類似した肺小細胞癌に使用されているエトポシド/プラチナ製剤が、子宮頸部SCNECに対する適切な初期化学療法レジメンであるかどうかを検討した。1997年から2021年に発表されたすべての介入研究、レビュー、症例報告、メタアナリシスを検索した。その結果エトポシド/プラチナ製剤(EP)が最も一般的に使用されているレジメンである。パクリタキセル/カルボプラチンが2番目に多く、多剤併用療法の一部として使用されている。ほとんどの研究で、子宮頸部SCNECに対する多剤併用療法の一部として使用されている。以上の結果を論文として公表した。

治療抵抗性のメカニズムの解明:

子宮頸部小細胞癌に由来するがん組織由来スフェロイド(CTOS)株を作製した。11株のCTOS株を用いて、臨床で使用されている様々な薬剤の感受性を評価可能であった。薬剤感受性アッセイにより、CTOS間の化学感受性が著しく不均一であることが明らかになった。CTOSは、薬剤感受性の変動と機序を理解するのに有用であり、化学療法薬の理解と開発に貢献すると考えられる。以上の結果を論文として公表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Ai Miyoshi, Yutaka Ueda, Tomoko Kurita, Tadashi Kimura, Kiyoshi Yoshino	4. 巻 43(4)
2. 論文標題 Recent Advances in the Management of Small Cell Carcinoma of the Uterine Cervix	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 1397-1405
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancerres.16288	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 Tanaka Mie, Kondo Jumpei, Kaneko Kensuke, Endo Hiroko, Onuma Kunishige, Coppo Roberto, Masuda Masamune, Kamiura Shoji, Yoshino Kiyoshi, Ueda Yutaka, Kakeya Hideaki, Kimura Tadashi, Inoue Masahiro	4. 巻 34
2. 論文標題 Heterogenous chemosensitivity of a panel of organoid lines derived from small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Cell	6. 最初と最後の頁 889 ~ 900
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s13577-021-00511-5	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 井上修作、館慶生、吉野潔、西村淳一、大藏尚文、土岐尚之、河野善明、辻岡寛、川越俊典、尼田寛
2. 発表標題 Small cell carcinoma of uterine cervix in Japan: Report of our new cases and a literature review
3. 学会等名 第64回 日本婦人科腫瘍学会学術講演会
4. 発表年 2022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	栗田 智子 (Kurita Tomoko) (30519864)	産業医科大学・医学部・准教授 (37116)	
研究分担者	原田 大史 (Harada Hiroshi) (10835820)	産業医科大学・医学部・講師 (37116)	
研究分担者	上田 豊 (Ueda Yutaka) (10346215)	大阪大学・大学院医学系研究科・講師 (14401)	

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