

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年4月15日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591858

研究課題名（和文） 子宮肉腫に対する診断法および標準的治療法の確立に関する研究

研究課題名（英文） Research on diagnosis and standard therapy of the uterine sarcoma

研究代表者

奥川 馨 (OKUGAWA KAORU)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：90452789

研究成果の概要（和文）：

子宮肉腫について、分子遺伝学的にがん抑制遺伝子 FBXW7 との関わりを検討し、また子宮内
膜間質性肉腫における病理組織学的クライテリアの妥当性を検討した。これらの基礎的研究を
背景として臨床サンプルを用いた解析を行い、これまで未解明である子宮肉腫の生物学的特性
を解明できた。

研究成果の概要（英文）：

We studied the relationship between the uterine sarcoma and FBXW7 tumor suppressor
gene, and examined the validity of pathological criteria of the uterine endometrial
stromal sarcoma. Based on these basic studies, we analyzed clinical samples and found
out the biological characteristics of the uterine sarcoma.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：子宮肉腫、FBXW7、プロテオーム

1. 研究開始当初の背景

子宮肉腫は全子宮悪性腫瘍の約5%と発症
頻度は低いが、5年生存率は20%と進行子宮
癌同様に著しく予後不良である。その希少性
により、大規模試験によるエビデンスの確立
も困難で、標準的な治療法は確立していない。
診断においてさえ、最も発生頻度の高い子宮
腫瘍である良性の子宮筋腫との術前の鑑別
は非常に困難とされている。さらに、確定診
断である病理組織診断においても悪性度と

関連するとされる細分類のクライテリアは
コンセンサスを得ているとは言い難い。した
がって臨床の現場では、施設の裁量によっ
てさまざまな管理を検討せざるを得ない状
況である。

子宮肉腫は①子宮平滑筋肉腫(LMS)、②子
宮内膜間質性肉腫(ESS)および③子宮がん肉
腫(CS)の3種に大別分類される。以下に子宮
肉腫の生物学的特性を解析したこれまでの
学術的背景について概略する。

(1) LMS および ESS におけるがん抑制遺伝子 FBXW7 の関わりについて

子宮肉腫はその希少性から、分子生物学的特性、発症のメカニズムを明らかにする遺伝子変異は他の癌腫に比べて報告が少ない。子宮肉腫においても他の癌腫と同様にがん抑制遺伝子 p53 の変異が報告されており、p53 が転写する標的遺伝子の発現低下が子宮肉腫の発生、進展に深く関わっていることが示唆されている。しかし p53 が転写する遺伝子は多岐に渡っており、p53 が不活性化するとどの経路を使って発がん、がんの進展へと繋がるかについては不明である。p53 が転写を担うタンパク質はアポトーシスや細胞周期に関わるものが多く、現在ではそれらのタンパク質の発現ががん発生の抑制に重要な役割を果たしていることが次々と明らかにされている。p53 の標的遺伝子のうち、我々が注目しているのは Fbxw7 という分子で、これまで精力的にその機能解析を行ってきた。Fbxw7 は SCF 型ユビキチンリガーゼ複合体のコンポーネントの一つで、c-Myc、Notch、c-Jun、cyclin E などの遺伝子産物をユビキチン化依存的に分解する。またマウス遺伝学的な解析結果から、生体内において細胞周期から静止期への脱出および静止期の維持に必要で、がん抑制遺伝子として機能していることが証明されている。近年では多くのヒト悪性腫瘍で Fbxw7 の変異が報告されている。また、Fbxw7 には α 、 β 、 γ の3つのアイソフォームがあり、中でも Fbxw7 γ は筋組織特異的に発現していることが明らかとなり、このことは子宮という筋組織に発生する子宮肉腫との関係を考える上で非常に興味深い。

(2) ESS の病理組織学的クライテリアの変遷
ESS の核異型の程度は様々で、予後を示唆するクライテリアについては複雑な経緯をたどって未だ混沌としている。旧分類では軽度核異型を Low-grade ESS、高度核異型だが子宮内膜間質に類似したものを High-grade ESS、高度核異型で子宮内膜間質に類似しないものを undifferentiated endometrial sarcoma (UES) と 3 群に分けた¹⁾。その後、WHO 分類 (2003 年) で High-grade ESS は従来の UES と合併して UES に含まれた。共同研究者であった栗原らは ESS31 例を対象として旧分類の妥当性を検討した²⁾。従来の High-grade ESS を UES-uniform、従来の UES を UES-pleomorphic とし、核異型や核の均一さの有無を評価した。さらに融合遺伝子 *JAZF1-JJAZ1* の検出やエストロゲン/プロゲステロンレセプター、p53、 β -catenin などの免疫組織化学染色により、両者が腫瘍発生学的に異なることを明らかにし、旧分類が妥当であるとした。

2. 研究の目的

子宮肉腫は稀な疾患ではあるが、化学療法抵抗性のため、非常に予後不良である。その希少性により、その希少性により、大規模試験によるエビデンスの確立も困難で、標準的な治療法は確立していない。本研究では当科で治療した子宮肉腫 50 例について、分子遺伝学的にがん抑制遺伝子 FBXW7 との関わりを検討する。また子宮内膜間質性肉腫における病理組織学的クライテリアの妥当性を検討する。これらの基礎的研究を背景として臨床サンプルを用いた解析を行うことで、これまで未解明である子宮肉腫の生物学的特性の解明、ひいては治療法の確立へと繋がるのが期待できる。

3. 研究の方法

(1) 分子標的・遺伝子標的検索

子宮肉腫において、がんの進展に寄与する p53 の標的遺伝子を探索するため、正常子宮平滑筋組織、子宮筋腫、子宮肉腫の 3 群において、発現タンパク質のプロファイリングを行い、子宮肉腫特異的に発現が低下している p53 標的タンパク質の同定を行った。具体的には、臨床検体から得られた正常子宮平滑筋組織、p53 に変異のない良性子宮筋腫、p53 に変異のある子宮肉腫の各群からタンパク質を抽出した。これを近年臨床研究においても頻繁に応用されるようになったマスマスプロトメトリー (質量分析計) にかけて発現タンパク質を網羅的に同定した。同定した膨大な数のタンパク質の中から、「子宮肉腫群特異的に発現が低下している、p53 の標的遺伝子であるタンパク質」という条件に合致するタンパク質を pathway 解析ソフトで抽出し、同定したタンパク質を子宮肉腫細胞株である MES-SA 細胞や SK-UT-1 細胞で過剰発現させたり、ノックダウン実験を行い、増殖能、造腫瘍能に対する影響を調べた。

(2) 病理学的検討

ESS のパラフィン包埋切片を用いて、融合遺伝子 *JAZF1-JJAZ1* の検出やエストロゲン/プロゲステロンレセプター、p53、 β -catenin など免疫組織学的に検討した。腫瘍細胞の核については核の均一さ、核異型、分裂像を評価し、また腫瘍壊死の程度や腫瘍細胞の配列 (渦巻き配列の有無) も観察した。

(3) 臨床像の検討

前述の病理学的検討および細胞・分子生物学的手法により得られたデータと患者の特徴や臨床経過との関連を検討した。

4. 研究成果

当科で治療した子宮肉腫 50 例について、分子遺伝学的にがん抑制遺伝子 FBXW7 との関わりを検討し、また子宮内膜間質性肉腫における病理組織学的クライテリアの妥当性を検討した。これらの基礎的研究を背景として臨床サンプルを用いた解析を行い、これまで未解明である子宮肉腫の生物学的特性を解明できた。

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 4 件)

①奥川 馨 子宮頸癌に対する妊孕性温存手術としての腹式広汎および単純子宮頸部摘出術について - 適格条件、術式の有用性、妊娠分娩例の検討 -
日本産科婦人科学会雑誌 査読なし 62(10) : 2085-2095, 2010

②奥川 馨 子宮頸癌に対する Radical Trachelectomy 積極適用の立場に立って
日本産科婦人科学会雑誌 査読なし 63(12) : N125-N130, 2011

③奥川 馨、小林 裕明 広汎子宮頸部摘出術の合併症
臨床婦人科産科 査読なし 65(10) : 1255-1259, 2011

④奥川 馨 浸潤子宮頸癌における妊孕性温存
癌と化学療法 査読なし 40(2) : 174-177, 2013

[学会発表] (計 5 件)

①奥川 馨 子宮頸癌に対する妊孕性温存手術としての腹式広汎および単純子宮頸部摘出術について - 適格条件、術式の有用性、妊娠分娩例の検討 - 第62回日本産科婦人科学会学術講演会 2010年4月23日 東京都

②奥川 馨 卵巣原発悪性黒色腫の一例
第 52 回日本臨床細胞学会総会 (春期大会)
2011 年 5 月 22 日 福岡市

③奥川 馨 子宮頸癌に対する Radical trachelectomy 積極的適用の立場に立って
第63回日本産科婦人科学会学術講演会
2011年8月30日 大阪市

④奥川 馨 子宮頸癌に対する腹式広汎子宮頸部摘出術：どこまで適応拡大は可能か？
第 37 回日本外科系連合学会学術集会

2012 年 6 月 29 日 福岡市

⑤奥川 馨 卵巣原発小細胞癌の一例
第 50 回日本癌治療学会学術集会
2012 年 10 月 25 日 横浜市

[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
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

奥川 馨 (OKUGAWA KAORU)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号：9 0 4 5 2 7 8 9

(2) 研究分担者

兼城 英輔 (KANEKI EISUKE)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号：9 0 4 5 2 7 8 9

加来 恒壽 (KAKU TSUNEHISA)
九州大学・医学研究院・教授
研究者番号：6 0 1 8 5 7 1 7

園田 顕三 (SONODA KENZOU)
九州大学・大学病院・講師
研究者番号：3 0 2 9 4 9 2 9

小林 裕明 (KOBAYASHI HIROAKI)
九州大学・医学研究院・准教授
研究者番号：70260700

(3)連携研究者
なし