

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月22日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23701097

研究課題名（和文） HER2 をターゲットとした子宮内膜癌の新たな分子標的治療の開発

研究課題名（英文） Development of HER2 targeted therapy for endometrial carcinoma

研究代表者

森 紀子 (MORI NORIKO)

金沢大学・医学系・協力研究員

研究者番号：30579660

研究成果の概要（和文）：子宮内膜癌検体の免疫組織染色法で、HER2発現は、p-AKT発現とは相関が認められなかったが、p-mTOR発現と負の相関が認められ、優位な予後不良因子であった。子宮内膜癌細胞株でHER2を抑制すると、p-AKT の発現低下と、MPAや抗癌剤への軽度の感受性増強を認めた。抗HER2モノクローナル抗体のTrastuzumabは、低用量PTXの感受性増強に効果が認められ、HER2をターゲットとした分子標的薬の有効性を推測できた。

研究成果の概要（英文）：Immunohistochemical analysis using surgical specimens of endometrial cancers showed a negative correlation between HER2 expression and phosphorylated (p)-mTOR but not p-AKT. Kaplan-Meier analysis revealed that high HER-2 expression appeared to be a risk factor of survival rate. Short interfering RNA (siRNA)-based knockdown of HER-2 reduced p-AKT expression and slightly increased sensitivity to MPA and paclitaxel (PTX) in endometrial cancer cells. Trastuzumab, anti-HER2 monoclonal antibody, enhanced sensitivity to low dose of PTX in endometrial cancer cells. This study suggested the efficacy of new HER2 targeted therapy for endometrial cancer.

交付決定額

(金額単位：円)

|       | 直接経費      | 間接経費    | 合計        |
|-------|-----------|---------|-----------|
| 交付決定額 | 3,300,000 | 990,000 | 4,290,000 |

研究分野：婦人科悪性腫瘍

科研費の分科・細目：臨床腫瘍学

キーワード：子宮内膜癌、HER2、分子標的治療薬

## 1. 研究開始当初の背景

子宮内膜癌の若年女性への発生が増加しており、子宮温存可能な子宮内膜癌の治療の開発が求められている。子宮内膜癌において、

HER2の細胞内のシグナル伝達や、HER2の治療への影響等について不明な状況であった。

## 2. 研究の目的

子宮内膜癌において、HER2 発現が、細胞内のシグナル伝達にどのように関わり、また、抗がん剤感受性、ホルモン療法、予後に影響しているのかについて検討し、分子標的治療薬の役割について検討することを目的とした。

### 3. 研究の方法

in vitro 系で、子宮内膜上皮不死化細胞 (EM-E6/E7/TERT cell)、子宮内膜癌細胞株 (Ishikawa cell、HEC1A cell) を使用した。siRNA を用いて HER2 抑制系モデルを作成し、HER2 シグナルの下流の候補と考えた p-AKT および FOXO1A の発現の変化をウエスタンブロット法にて検討した。さらに、これらの細胞で、MPA や抗癌剤 (PTX、CDDP 等) への感受性について、cell count および WST-1 assay にて検討した。また、Trastuzumab の効果を検討した。

in vivo 系では、子宮内膜癌の検体で、HER2、p-AKT、FOXO1A、p-mTOR の発現を免疫組織染色により検討し、さらに、これらの発現と PTEN 遺伝子変異との関連も調査した。

### 4. 研究成果

in vitro 系では、HER2 抑制系では、p-AKT の発現低下を認めたが、FOXO1A の発現の変化は有意には認められなかった。MPA や抗癌剤 (PTX、CDDP 等) への感受性については、HER2 の抑制系での MPA や抗癌剤の感受性は軽度増加した。また、Trastuzumab は、単独では上記細胞株において有意な増殖抑制効果は認められなかったが、PTX の低用量使用下では増強効果が認められた。

以上から、子宮内膜癌において、HER2 が、MPA や抗癌剤の感受性にかかわる可能性、および HER2 をターゲットとした分子標的薬の有効性を推測できた。

in vivo 系では、HER2 発現は、優位な予後不良因子であった。また、HER2 発現は p-AKT 発現とは相関が認められなかったが、p-mTOR 発現と負の相関が認められた。さらに、p-mTOR 発現は、PTEN 遺伝子変異とに相関が認められた。

今後は、子宮内膜癌 1 a 期 G 1 の症例をさらに集積して、HER2 発現、p-mTOR 発現、PTEN 遺伝子変異について解析していく予定である。

### 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 4 件)

① Mizumoto Y, Kyo S, Kiyono T, Takakura M, Nakamura M, Maida Y, Mori N, Bono Y, Sakurai H and Inoue M., Activation of NF- $\kappa$ B is a novel target of KRAS-induced endometrial carcinogenesis, 査読有, 17, 2011, 1341-1350

DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2291

② Kyo S, Sakaguchi J, Kiyono T, Shimizu Y, Maida Y, Mizumoto Y, Mori N, Nakamura M, Takakura M, Miyake K, Sakamoto M, Inoue M., Forkhead transcription factor FOXO1 is a direct target of progestin to inhibit endometrial epithelial cell growth, 査読有, 17, 2011, 525-537

DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1287.

③ 中村充宏, 京 哲, 高倉正博, 毎田佳子, 森 紀子, 水本泰成, 保野由紀子, 井上正樹, P2-14-14 子宮内膜癌幹細胞における遺伝子

解析の検討 (Group97 子宮体部悪性腫瘍・基礎 1、一般演題、第63回日本産科婦人科学会学術講演会), 査読無, 63巻, 2011, 783

<http://ci.nii.ac.jp/naid/110008509771>

④ 高倉正博, 京 哲, 中村充宏, 毎田佳子, 森 紀子, 水本泰成, 保野由紀子, 井上正樹, Y-6 婦人科癌におけるGFP発現テロメラーゼ特異的増殖型アデノウイルスを用いた末梢血中腫瘍細胞の検出 (腫瘍、優秀演題賞候補プログラム、第63回日本産科婦人科学会学術講演会), 査読無, 63巻, 2011, 703

<http://ci.nii.ac.jp/naid/110008509533>

[学会発表] (計 11 件)

① 森 紀子, 友田 明, 当院における子宮頸がん検診およびHPVワクチン接種の現状, 第 54 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 2013 年 7 月 20 日, ホテルグランパシフィック LE DAIBA (東京都)

② 森 紀子, 友田 明, 当院における子宮頸がん検診およびHPVワクチン接種の現状, 第 52 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 2012 年 7 月 20 日, グランドプリンスホテル新高輪 (東京都)

③ 森 紀子, 子宮がんを知ろう, 市民公開講座, 2012 年 2 月 25 日, 白山市文化交流センター (石川県)

④ 森 紀子, 友田 明, 公立松任石川中央病院における子宮頸がん検診およびHPVワクチン接種の現状, 第 2 回日本性感染症学会北陸支部学術集会, 2011 年 11 月 26 日, 金沢市保健所駅西福祉健康センター (石川県)

⑤ 高倉正博, 京 哲, 中村充宏, 毎田佳

子, 森 紀子, 水本泰成, 保野由紀子, 張秀智, 井上正樹, Molecular mechanism of endometrial cancer development and treatment, 第 70 回日本癌学会学術総会・腫瘍別シンポジウム, 2011 年 10 月 5 日, 名古屋国際会議場 (愛知県)

⑥ 保野由紀子, 京 哲, 高倉正博, 中村充宏, 毎田佳子, 水本泰成, 森 紀子, 井上正樹, 子宮内膜症性卵巣嚢胞から分離した子宮内膜症上皮不死化細胞株の樹立, 第 50 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 2011 年 7 月 23 日, 札幌コンベンションセンター (北海道)

⑦ 中村充宏, 京 哲, 高倉正博, 毎田佳子, 水本泰成, 森 紀子, 保野由紀子, 井上正樹, 子宮内膜癌幹細胞における遺伝子解析の検討, 第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会, 2011 年 8 月 30 日, リーガロイヤルホテル大阪および大阪国際会議場 (大阪府)

⑧ 高倉正博, 京 哲, 中村充宏, 毎田佳子, 森 紀子, 水本泰成, 保野由紀子, 井上正樹, 婦人科癌におけるGFP発現テロメラーゼ特異的増殖型アデノウイルスを用いた末梢血中腫瘍細胞の検出, 第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会, 2011 年 8 月 29 日, リーガロイヤルホテル大阪および大阪国際会議場 (大阪府)

⑨ Nakamura M, Kyo S, Zhang X, Takakura M, Maida Y, Mizumoto Y, Mori N, Bono Y, Sasagawa T and Inoue M, Analysis of gene profile and identification of molecular targets in endometrial cancer stem cells, American Association for Cancer Research (AACR) 102th Annual Meeting 2011, 2011 年 4 月 2-6 日, Orlando, FL (USA)

⑩ 水本泰成, 京 哲, 高倉正博, 中村充宏, 毎田佳子, 森 紀子, 保野由紀子, 井

上正樹，初回化学療法不応進行卵巣癌の治療～症状の観点からの検討～，第 12 回北陸 GOG オープンクリニカルカンファレンス，2011 年 3 月 12 日，KKRホテル金沢(石川県)

⑪ 保野由紀子，京 哲，高倉正博，水本泰成，中村充宏，毎田佳子，森 紀子，井上正樹，子宮内膜症性卵巣嚢胞から分離した上皮不死化細胞株の樹立，第 32 回日本エンドメトリオーシス学会，2011 年 1 月 22 日，都市センターホテル（東京都）

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

森 紀子 (MORI NORIKO)  
金沢大学・医学系・協力研究員  
研究者番号：30579660

### (2) 研究分担者

該当なし

### (3) 連携研究者

該当なし