

平成 27 年 5 月 17 日現在

機関番号：32666

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791725

研究課題名(和文) 子宮内膜癌におけるFGFR2 IIIcの役割の解明及び新たな治療戦略の検討

研究課題名(英文) FGFR2IIIc related to carcinogenesis and as a potential molecular target for endometrioid adenocarcinoma

研究代表者

彭 為霞 (Peng, Wei-Xia)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：00535700

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)：子宮類内膜腺癌(EEC)について、Fibroblast growth factor receptor2(FGFR2)のアイソフォームIIIcの発現と役割について検討した。その結果、FGFR2IIIcの異常発現はEECの発癌過程の早期に関与することを明らかにし、一部のG3 EECはG1、G2 EECと異なる発癌過程を辿ることが推測された(Peng et al. Int J Clin Exp Pathol. 2014)。さらに、プロテオーム解析を行った結果、G3 EECで特異的に高発現蛋白を14種類同定した。これらの蛋白は、EECの発癌、予後不良に関与し、新規治療標的となる可能性も考えられる。

研究成果の概要(英文)： We identified roles for Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2) isoform IIIc in EEC carcinogenesis and demonstrated its diagnostic and prognostic values in EEC. Compared to high expression in atypical hyperplasia, Grade 1 (G1), and Grade 2 (G2) EEC tissues, Grade 3 (G3) EEC tissue showed low FGFR2IIIc expression ($P < 0.05$). These results suggest that altered FGFR2IIIc expression plays an important role in EEC carcinogenesis. Some G3 EECs may develop through different carcinogenic processes than G1 and G2 EECs.

With the aim of identifying diagnostic and treatment biomarkers for EEC, we analyzed protein expression of EECs using proteomix. Although we could not identify high FGFR2IIIc expression in EEC tissues, 14 proteins showed upregulation in G3 EECs compared to G1 and G2 EECs. These results may help in the identification of novel potential therapeutic target in EECs.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：類内膜腺癌 FGFR2 IIIc carcinogenesis

1. 研究開始当初の背景

子宮内膜癌は生活習慣の欧米化に伴い急増しており、エストロゲン依存型の type I とエストロゲン非依存型の type II に分類されている。Type I の子宮内膜癌の組織型は主に高分化(G1)ないし中分化(G2)の類内膜腺癌で、子宮内膜癌の 86%程度を占めている。類内膜腺癌の分化度は予後に関係し、分化度の低い癌は明らかに予後不良である。また、正常子宮内膜 内膜増殖症 異型増殖症 type I 子宮内膜癌といった前癌病変の過程を経て発癌することが明らかとなっている。

線維芽細胞増殖因子受容体 (fibroblast growth factor receptor/FGFR)は、FGFR1 から FGFR4 までの 4 種類が存在している。FGFR2 には、細胞外ドメインの選択的スプライシングにより IIIb と IIIc アイソフォームが存在し、前立腺癌や膀胱癌においては、FGFR2IIIb から FGFR2IIIc へのクラススイッチが癌の進展に深く関与することが報告されている (Chaffer et al, Cancer Res 2006)。

2. 研究の目的

本研究では、正常子宮内膜、子宮内膜異型増殖症、及び子宮類内膜腺癌における FGFR2IIIc の発現と局在を明らかにし、子宮類内膜腺癌の発癌における FGFR2IIIc の役割を解明する。さらに、FGFR2IIIc が子宮類内膜腺癌の新たな治療標的になる可能性について検討する。

3. 研究の方法

正常子宮内膜、子宮異型内膜増殖症、子宮類内膜腺癌の外科手術材料を用いて、本講座で作成した FGFR2 IIIc に対するポリクローナル抗体を用いて、酵素抗体法および RT-PCR 法を行ない、それらにおける FGFR2IIIc の発現の量や局在、発現パターンについて検討する。また、子宮類内膜腺癌における FGFR2IIIc

の発現と臨床病理学的諸因子の関連性について検討し、正常子宮内膜 内膜異型増殖症

子宮類内膜腺癌といった段階的な発癌過程において、FGFR2IIIc の発現異常を認める段階及びその役割を解明する。

さらに、ホルマリン固定、パラフィン包埋された子宮類内膜腺癌組織切片を用い、LC/MS 法(Liquid Chromatography - tandem Mass Spectrometry ; 液体クロマトグラフィー質量分析法)プロテオーム解析により、子宮類内膜腺癌に特異的に発現する蛋白候補を同定する。FGFR2IIIc や新たに同定される候補分子が腫瘍マーカー或いは分子標的として可能であるかどうかについて検討する。

4. 研究成果

ホルマリン固定、パラフィン包埋された正常子宮内膜 10 例、子宮内膜異型増殖症 10 例、及び子宮類内膜腺癌 47 例の手術症例(表 1)を用い、子宮類内膜腺癌の発癌過程において FGFR2IIIc の発現と局在、臨床病理学的因子との関連性について検討した。

表 1

Clinicopathological features	Cases
Age (yrs)	
Under 57	22
57 or older	25
Grade	
1	21
2	15
3	11
LN metastasis	
Positive	3
Negative	21
No data	23
Stage	
I	31
II	3
III or higher	13

その結果(図 1;HE 染色 小文字 ; FGFR2IIIc 免疫組織化学染色 大文字)、正常子宮内膜 (A)においては、FGFR2IIIc の軽度発現、内膜異型増殖症(B)や分化度の高い(G1,G2)類内膜腺癌(C)において FGFR2IIIc の過剰発現を認めた ($p<0.05$)。また、G1,G2 類内膜腺癌と比べ、G3 の類内膜腺癌(D)においては、FGFR2IIIc の発現低下が有意に見られた ($p<0.05$)。

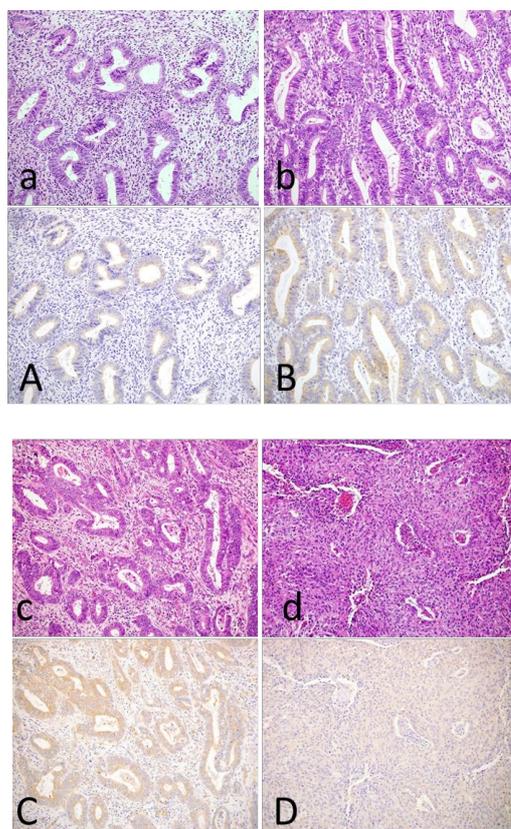


図 1

さらに、RT-PCR 法を用い追加検討した結果 (図 2)、正常子宮内膜(A)と比べ、子宮内膜異型増殖症(B)や高い分化度を示す類内膜腺癌(C)においては、FGFR2IIIc mRNA の発現は著明に増加したことが明らかとなりました。しかし、高分化の類内膜腺癌と比べ、低分化の類内膜腺癌(D)においては、FGFR2IIIc mRNA の発現は著明に減少したことを認めた(図 2)。

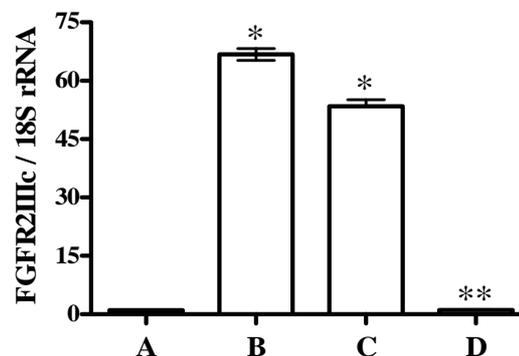


図 2

このように FGFR2IIIc の過剰発現は、子宮類内膜腺癌の発癌にだけでなく、癌の維持にも深く関与していると考えられる。しかし、FGFR2IIIc の発現は類内膜腺癌の進展に関与しない可能性が高く、一部の G3 の類内膜腺癌は、G1 や G2 の類内膜腺癌と異なる発癌過程があると考えられる(発表論文 3)。

近年、癌の有用なバイオマーカーの同定や新規治療法の開発に有効な研究手段とされているプロテオーム研究が行われている。これまで我々は、膵癌、卵巣癌、大腸癌、肝臓癌において、FFPE 組織を用いて、LC/MS 法プロテオーム解析を行ってきた(発表論文 1、発表論文 4)。我々は、子宮類内膜腺癌の予後予測マーカーの同定及び新たな治療法の開発を目指し、ホルマリン固定、パラフィン包埋された子宮類内膜腺癌組織切片を用い、網羅的なタンパク質解析を行った。その結果、子宮類内膜腺癌においては、明らかな FFR2IIIc の蛋白過剰発現は見られなかったが、予後不良とされている G3 類内膜腺癌においては、特異的に高発現している蛋白を 14 種類同定した。これらの蛋白は、G3 類内膜腺癌の発癌、予後不良に関与し、新たな治療戦略に役立つ可能性があると考えられる。今後は症例を増やして、さらに検討を進めていく予定である。

5 . 主な発表論文等

1. Takaya A, Peng WX, Ishino K, Kudo M, Yamamoto T, Wada R, Takeshita T, Naito Z. Cystatin B as a potential diagnostic biomarker in ovarian clear cell carcinoma. Int J Oncol.46:1573-81,2015. doi: 10.3892/ijo.2015.2858. 査読有

2. Kure S, Peng WX, Kudo M, Matsubara M, Tsunoda T, Naito Z. A rare case of myxoid liposarcoma of the adult foot diagnosed using fine needle aspiration cytology (FNAC) Pathol Lab Med Int.7:1-5,2015. http://dx.doi.org/10.2147/PLMI.S72042. 査読有

3. Peng WX, Kudo M, Fujii T, Teduka K, Naito Z. Altered expression of fibroblast growth factor receptor 2 isoform IIIc: relevance to endometrioid Adenocarcinoma carcinogenesis and Histological differentiation. Int J Clin Exp Pathol.157:1069-76,2014. 査読有

4. Yamamoto T, Kudo M, Peng WX, Naito Z. Analysis of protein expression regulated by lumican in PANC-1 cells using shotgun proteomics. Oncol Rep. 30:1609-21, 2013. doi: 10.3892/or.2013.2612. 査読有

5. Peng WX, Kudo M, Yamamoto T, Inai S, Fujii T, Teduka K, Kawahara K, Naito Z. Nodular fasciitis in the parotid gland: a case report and review of the literature. Diagn Cytopathol. 41:829-33, 2013. doi: 10.1002/dc.22983. 査読有

〔雑誌論文〕(計 5 件)

〔学会発表〕(計 18 件)

1. Wei-Xia Peng, Takenori Fujii, Kiyoshi Teduka, Keisuke Kurose, Kousuke Ishino, Mitsuhiro Kudo, Ryuichi Wada, Zenya Naito. Serous adenocarcinoma arising in an endometrial polyp: a case report The 22th Thai-Japanese Workshop In Diagnostic Cytopathology. Jan 14-16, 2015. Phuket (Thailand).

2. Wei-Xia Peng, Akane Takaya, Takenori Fujii, Keisuke Kurose, Koichi Yoneyama, Zenya Naito.

Co-occurrence of minimal deviation adenocarcinoma and gastric type adenocarcinoma of the uterine cervix in a patient with Peutz-Jeghers syndrome The 19th International Congress of Cytology. Sep 27-30, 2014. Geneva (Switzerland).

3. 高屋茜、彭為霞、紺野亜希子、高田英志、手塚潔、藤井雄文、工藤光洋、竹下俊行、内藤善哉
上皮性卵巣癌のホルマリン固定パラフィン包埋組織からの蛋白質プロテオーム解析
第 72 回 日本癌学会学術総会
2013 年 10 月 3 日-5 日、横浜.

4. 彭為霞、工藤光洋、山本哲志、藤井雄文、手塚潔、内藤善哉
子宮類内膜腺癌及び前癌病変における FGFR2IIIc の役割解明。
第 102 回 日本病理学会総会
2013 年 6 月 6 日-8 日、札幌.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

彭 為霞 (PENG, Wei-Xia)
日本医科大学 ・ 医学部 ・ 講師
研究者番号 : 00535700

(2)研究分担者

なし
研究者番号 :

(3)連携研究者

なし
研究者番号 :