

自己評価報告書

平成 23 年 5 月 28 日現在

機関番号：86301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2011

課題番号：20591966

研究課題名（和文） 各種動物モデルを用いた子宮頸癌発生における IGF-1 および同関連分子の役割の解明

研究課題名（英文） A role of IGF-1 and IGF-1-associated molecules on development of uterine cervical cancer in various animal models

研究代表者

松元 隆 (MATSUMOTO TAKAHI)

独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター

臨床研究センター がん診断治療開発部 がん治療開発室・室長

研究者番号：20346670

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：婦人科腫瘍学

1. 研究計画の概要

子宮がん検診の普及により進行子宮頸癌の頻度は減少し、この 40 年間で粗死亡率は約 1/3 になったが、子宮頸癌は依然として婦人科悪性腫瘍の中でも最も頻度が高い疾患である。その病因として HPV (human papilloma virus) の関与はすでに明らかとなり、子宮頸癌の約 90% に HPV 感染が認められる。しかし、HPV 感染者のほとんどは癌を発生することはなく、また HPV16 あるいは HPV16 の転写産物である E6/E7 のトランスジェニックマウス (Tg マウス) においても病変は異形成にとどまり、浸潤癌は観察されない。そこで、HPV 感染と同時に起こっているであろう発癌関連遺伝子の異常が近年重要と考えられている。また、現在のところ子宮頸癌の有用な動物モデルは存在せず、その開発が望まれている。われわれは種々の発癌関連遺伝子 (c-src, c-erbB2, IGF-1, E2F1) の Tg マウスを作成し、これらのマウスにおいて皮膚癌、胆嚢癌、前立腺癌などが発生することを明らかにした。

本研究では IGF-1 を過剰発現させた Tg マウス (K5 IGF-1 Tg マウス) における子宮頸癌発生頻度および子宮頸癌組織における IGF-1 関連分子の発現を解析することで、この動物モデルにおける子宮頸癌発生のメカニズムを解明することを目指している。また、これらの動物実験より得られたデータを基にして、最終的にはヒトにおける子宮頸癌発生メカニズムを解明することを目標としている。

2. 研究の進捗状況

総研究期間 4 年間のうち 3 年が経過した現在までに、K5 IGF-1 Tg マウス (12 ヶ月齢) では子宮頸部病変は上皮内にとどまるものの (21%, 5/24), p53 ノックアウトマウス (Ko マウス) と交配させることで、浸潤癌が発生することを明らかにした (14%, 2/14)。現在、①同子宮頸部病変の発生メカニズムの解明、および②同 Tg マウスをその他の Ko マウス (PTEN, Bax) と交配させ、より高頻度かつより高悪性度の病変発生を目指しているところである。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(理由)

研究成果は日本産科婦人科学会・国際ナショナルセッションに毎年発表し、いずれも高得点演題に選出されている。2009 年には米国癌学会でも成果を発表している。

4. 今後の研究の推進方策

2011 年度は研究期間の最終年度にあたるため、研究の仕上げを行う必要があるが、2011 年 4 月より婦人科医を 1 名増員した。この結果、研究代表者の本研究へのエフォートを増加させることが可能となった。

5. 代表的な研究成果

(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 3 件)

1. Norihiro Teramoto, Rieko Nishimura, Koichi Mandai, Takashi Matsumoto, Takayoshi Nogawa, Masamichi Hiura : The importance of precise pT diagnosis for prognostic prediction of uterine cervical cancer—a single institutional report at a Japanese comprehensive cancer hospital. *Virchows Arch* (peer-reviewed). 455 (2009) 307-313.
2. ウロブレスキ順子, 野河孝充, 白山裕子, 松元 隆, 横山 隆, 日浦昌道 : ワークショップ 1 進行子宮頸癌の治療—CCRT 4. 四国がんセンターにおける Concurrent Chemoradiotherapy の検討. *日本婦人科腫瘍学会雑誌* (査読なし) 26 (2008) 33-39.
3. 松元 隆, 他 : 特集 子宮がんの治療指針 2. 子宮がんの診断. *臨床腫瘍プラクティス* (査読なし) 4 (2008) 301-304.

〔学会発表〕(計 9 件)

1. Takashi Matsumoto, et al. Impact of deficiency of tumor suppressor genes on tumor development in uterine cervix of IGF-1 transgenic mice. 62th Annual Congress of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. April 23, 2010, Tokyo.
2. 松元 隆, 他 : 頸部細胞診クラスⅢa 症例における高リスク HPV DNA の存在様式と組織診断との関連性. 第 51 回日本臨床細胞学会総会 (春期大会) 2010 年 5 月 30 日, 横浜
3. 松元 隆, 他 : 子宮頸部病変における高リスク HPV DNA 存在様式の診断意義 ~HPV testing の pitfall~. 第 48 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2010 年 7 月 8 日, 筑波
4. 松元 隆, 他 : 子宮頸部病変における高リスク HPV DNA 存在様式診断と治療法個別化への応用. 第 48 回日本癌治療学会学術集会 2010 年 10 月 30 日, 京

都

5. 松元 隆, 他 : 頸部細胞診断 ASC-US 症例における高リスク HPV DNA の存在様式と組織診断との関連性. 第 49 回日本臨床細胞学会秋期大会 2010 年 11 月 22 日, 神戸
6. Takashi Matsumoto, et al. Impact of bax deficiency on tumor development of uterine cervix in IGF-1 transgenic mice. 61th Annual Congress of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. April 3, 2009, Kyoto.
7. Takashi Matsumoto, et al. Impact of p53 deficiency on development of tumors in uterine cervix of IGF-1 transgenic mice. 100th American Association for Cancer Research 100th Annual Meeting. April 22, 2009, Denver.
8. 松元 隆, 他 : ベセスダシステムへの移行とその問題点~臨床側の立場より~. 第 18 回日本臨床細胞学会愛媛県支部総会ならびに学術集会 2009 年 8 月 2 日, 松山.
9. Takashi Matsumoto, et al. Impact of PTEN deficiency on tumor development of uterine cervix in IGF-1 transgenic mice. 60th Annual Congress of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. April 14, 2008, Yokohama