

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10723

研究課題名(和文) 新たな内分泌学的因子を包含した子宮内膜癌の分類と治療戦略の確立

研究課題名(英文) The endocrinological contribution to the novel strategy of endometrial cancer

研究代表者

齋藤 文誉 (Saito, Fumitaka)

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20555742

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：発癌への内分泌学的異常の関与が示されているI型の子宮内膜癌において、内分泌学的環境の評価を行った結果、従来からリスクファクターとして挙げられるプロゲステロンによる拮抗を受けないエストロゲン過剰状態の他に、インスリン抵抗性、高プロラクチン(PRL)血症の存在が明らかとなった。それらの分子生物学的特徴を解析した結果、I型の子宮内膜癌の特徴とは異なり、新たな子宮内膜癌の発癌経路の可能性が示唆された。また、臨床的検討では、子宮を温存しホルモン治療を行った子宮内膜癌症例において、薬剤で血中PRLを抑えることで、有意に良好な予後を得ることが示された。

研究成果の概要(英文)：Obesity and diabetes have been reported to increase the risk for endometrial carcinoma. On the analysis of the endocrine profiles in these patients, we focused our attention on the existence of patients with high serum prolactin (PRL) levels. We investigated the contribution of PRL to the endometrial carcinogenesis. Although the patients with hyperprolactinemia presented the same characteristics as those of endometrial carcinoma, PTEN mutations were detected in a small proportion. PRL might be involved in endometrial carcinogenesis via another molecular alteration.

We investigated the endocrinological contribution to the enhanced response to MPA in endometrial cancer. In MPA treatment for early endometrial cancer, improvement of IR and hyperprolactinemia can be expected to result in favorable outcomes.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：子宮内膜癌 内分泌学

1. 研究開始当初の背景

子宮内膜癌の発癌機構は、以前よりエストロゲン依存性のI型と非依存性II型に分類され、I型ではPTEN遺伝子の異常がその発生・進展に深く関与していることが知られているが¹⁾、その詳細は未だに解明されていない。当施設で作成に成功したPTEN不活化による子宮内膜癌モデルマウスでは、エストロゲンの漸減に伴って高率に発癌が認められ²⁾、エストロゲン依存性と提唱されてきたI型の子宮内膜癌の病態における内分泌学的関与の再検討が必要と考えられた。この基礎研究の結果に基づき、子宮内膜癌症例における内分泌学的検査を行ってきた結果、子宮内膜癌において血中PRL値が高値を示す症例が存在することが明らかとなった。熊本大学医学部附属病院産科婦人科で2010年から2013年までに治療を行った子宮内膜癌症例135例の検討では、37例(27.4%)に高PRL血症が認められ、PRLを介した子宮内膜癌の発癌機構の存在が疑われた。その中には子宮を温存し、MPAによる内分泌療法後に、ドパミン作動薬によりPRL産生の抑制を図り、妊娠成立に至った例もあり、今後、症例の血中PRL値を評価することによって子宮内膜癌の発症予防や治療に役立つ可能性が期待できる³⁾。一方、当施設で得られた術後検体において、月経周期別のヒト正常子宮内膜におけるPRL受容体とエストロゲン受容体の発現を検討した結果、同様の発現パターンが認められた。この結果はPRLがPRL受容体を介してエストロゲン受容体の発現を調節していることを示しており、同様のメカニズムは黄体でも証明されている⁴⁾。また、子宮内膜の脱落膜ではPRLが産生されていることは既知の事実であり、PRLと子宮内膜との間には未だ解明されていない何らかの相互作用が存在していることは明白である。I型の子宮内膜癌ではII型に比してエストロゲンレセプターやIGF-1レセプターが

強発現していることが示されているが、これまでの当施設での解析ではPRLレセプターの発現については差異が認められていない。その一方で、PTENと並んでI型の子宮内膜癌の発生・進展への関与が示されているRasのシグナル伝達経路の活性化にはPRLの関与が報告されている⁵⁾。このことから、臨床病理学および分子生物学的に2型に区別されてきた子宮内膜癌において、PRLを含んだ内分泌学的因子の関与を解析することで、**病理組織学、分子生物学的、および内分泌学因子を包含した新たな子宮内膜癌の分類の概念**を提唱できる可能性がある。さらには、分類された各型に特徴的な内分泌学的異常の是正や、分子標的薬の使用を従来の治療法に併行して行い、治療の個別化を行うことで、より良好な予後が期待できる。

2. 研究の目的

発癌への内分泌学的異常の関与が示されているI型の子宮内膜癌において、内分泌学的環境の評価を当施設で行ってきた結果、**血中プロラクチン(PRL)値が高値を示す症例の存在が明らかとなった。**このことを踏まえ、子宮内膜癌の発癌機構におけるPRLの関与を、他の内分泌学的異常とともに臨床研究および基礎研究の両面から解析し、その病態を明らかにすることを目的とする。さらに、解析結果に基づき、**病理組織学、分子生物学、および内分泌学的因子を包含した新たな子宮内膜癌の分類の概念**を確立させ、分類された各型に特徴的な内分泌学的異常の是正や、分子標的薬の使用を従来の治療法に併行して行い、治療の個別化を行うことで、より良好な予後が期待できる新たな治療のストラテジー構築の可能性について検討する。

3. 研究の方法

【臨床研究】

当施設で治療を行う子宮内膜癌の臨床背

景と内分泌学的プロファイリングの評価を行うことで、子宮内膜癌への PRL を含めた内分泌学的異常の関与を検討する。また、それらと子宮内膜癌の発癌に關与する種々の遺伝子異常との相関についても解析を行い、**分子生物学および内分泌学的因子を包含した新たな子宮内膜癌の分類**の可能性を探求する。妊娠能温存を目的として MPA 療法が行われた症例では、ドパミン作動薬による高 PRL 血症の正常化やメトホルミンによるインスリン抵抗性改善により、その後の再燃が抑制されるか否かについて経過観察を行う。これらにより、子宮内膜癌の発生および治療後の転帰における PRL を含めた内分泌学的異常の関与を**臨床的側面**から明らかにする。

【基礎研究】

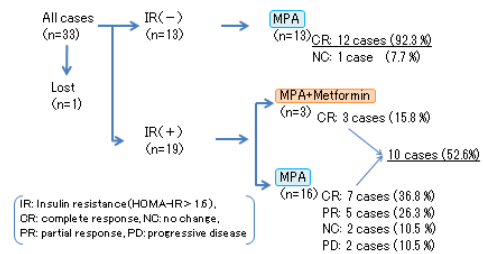
これまでの研究で、PRL は PRL 受容体の下流に存在する Jak2-Stat 経路を介し核内のエストロゲン受容体および細胞膜に存在するエストロゲン受容体である GPR30 を活性化していることが予想される。子宮内膜腺上皮不死化細胞株および子宮内膜癌細胞株を使用し、PRL 添加による増殖能の変化をこれらの PRL 受容体の下流シグナルのレベルで解析し、PRL を介した子宮内膜癌の発癌・進展機構を **in vitro** で解明する。さらに、当施設で作成に成功した子宮内膜癌モデルマウスを用いて PRL 投与による腫瘍形成能を評価した後に、ドパミン作動薬による抗腫瘍効果を解析することで、高 PRL 血症で発症した子宮内膜癌における新規治療法としてのドパミン作動薬の有効性を **in vivo** で証明する。

4. 研究成果

初回および再燃例に対し当施設で施行した子宮内膜癌に対する MPA 療法について、臨床経過に内分泌環境の推移を対比させ解析することで、MPA の奏効率および治療後の再燃に關与する内分泌学的因子の抽出を行っ

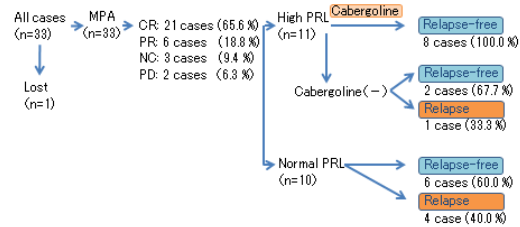
た。その結果、MPA 療法においては、肥満を有してもインスリン抵抗性および高 PRL 血症の改善により良好な転帰が期待できることが示された。

MPA療法の治療効果における耐糖能異常の関与



・耐糖能異常を有さない群に比して有意にMPAの奏効率が高かった。
 ・耐糖能異常を有する症例のうち、MPA+メトホルミンを併用した症例では全例でCRが得られた。

MPA療法でCRを得た症例の転帰における高PRL血症の関与



・高PRL血症を有する群に比して有意にMPA後の再燃率が低かった。
 ・高PRL血症を有する症例のうち、MPA後にカベルゴリンで管理を行った症例は再燃はみられなかった。

また、子宮内膜癌の発癌機構における PRL の関与を明らかにすることを目的に基礎研究を行った結果、高 PRL 血症を有する子宮内膜癌では、タイプ 1 と同様の臨床像を呈する一方で、分子生物学的には異なる発癌機構を有している可能性が示唆された。

Table 2: Clinical characteristics of patients with endometrial carcinoma

Characteristics	Hyperprolactinemia (n=21)	Obesity associated IR (n=30)	Familial history (n=35)
Age (years)			
Average	45.6	51.0	53.0
Median (Range)	45 (27-70)	56 (26-85)	52 (30-72)
FIGO stage (%)			
I	15 (71.4)	20 (66.7)	23 (65.7)
II	1 (4.8)	7 (23.3)	3 (8.6)
III	3 (14.3)	3 (10.0)	7 (20.0)
IV	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (5.7)
Histological type (%)			
EA, G1 and G2	17 (81.0)	25 (83.3)	29 (82.9)
EA, G3	2 (9.5)	0 (0.0)	4 (11.4)
Serous	2 (9.5)	2 (6.7)	1 (2.9)
Others	0 (0.0)	3 (10.0)	1 (2.9)

IR: insulin resistance, EA: Endometrioid adenocarcinoma, G: Grade

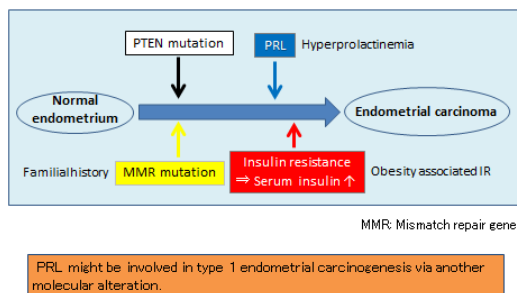
Table3: The relationship between PTEN mutation and clinical characteristics

PTEN mutation in each group			
	Hyperprolactinemia group	Obesity and IR group	Familial history group
PTEN mutation	2/12 (16.7%)	7/15 (46.7%)	7/11 (63.6%)

(P< 0.05, t-test)

In the patients with hyperprolactinemia, PTEN mutations were detected in a small proportion compared to other 2 groups.

The contribution of prolactin to the endometrial carcinogenesis



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 3 件)

1. Erdenebaatar C, Yamaguchi M, Saito F, Monsur M, Honda R, Tashiro H, Ohba T, Katabuchi H. Administration of Cabergoline Contributes to Preserving Fertility in Young Hyperprolactinemic Patients With Endometrial Cancer Treated With Medroxyprogesterone Acetate. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 28:539-544. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001196. 査読有
2. Saito F, Tashiro H, Yamaguchi M, Honda R, Ohba T, Suzuki A, Katabuchi H. Development of a mouse model for testing therapeutic agents: the anticancer effect of dienogest on endometrial neoplasms. *Gynecol*

Endocrinol. 2016; 32: 403-407. DOI: 10.3109/09513590.2015.1124411. 査読有

3. Okamura Y, Saito F, Takaishi K, Motohara T, Honda R, Ohba T, Katabuchi H.

Polycystic ovary syndrome: early diagnosis and intervention are necessary for fertility preservation in young women with endometrial cancer under 35 years of age. *Reprod Med Biol* 2017; 16: 67-71. DOI: 10.1002/rmb2.12012. 査読有

- 4.

[学会発表](計 4 件)

第 67 回 日本産科婦人科学会学術講演会 (平成 27 年 4 月 9~12 日、横浜)

子宮内膜癌における酢酸メドロキシプロゲステロン療法の反応性に関する内分泌学的因子の検討

熊本大

齋藤文誉、山口宗影、本田律生、大場 隆、田代浩徳、片淵秀隆

第 57 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会(平成 27 年 8 月 7~9 日、岩手)

子宮内膜と卵巣に同時に類内膜腺癌がみられた症例における子宮内膜上皮内腫瘍(EIN)の概念を用いた原発巣の同定

熊本大学大学院生命科学研究部産科婦人科学分野¹ 母子看護学分野²

熊本大学医学部附属病院病理部³

橋本友美¹ 齋藤文誉¹ 今村裕子¹ 高石清美¹ 本原剛志¹ 坂口 勲¹ 本田律生¹ 田代浩徳² 三上芳喜³ 片淵秀隆¹

第 57 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会(平成 27 年 8 月 7 - 9 日、岩手)

病理症例検討会「臨床的に psammocarcinoma と判断したが、組織学的に low-grade serous adenocarcinoma と診断された卵巣癌の 1 例」

熊本大学大学院生命科学研究部産科婦人科学分野¹ 母子看護学分野²

熊本大学医学部附属病院病理部³

齋藤文誉¹ 高石清美¹ 本原剛志¹ 坂口勲¹ 本田律生¹ 田代浩徳² 三上芳喜³ 片瀨秀隆¹

第16回 JSAWI (2015年9月4日~5日、淡路)

未熟奇形腫と成熟奇形腫の鑑別におけるFDG-PET/CTの有用性の検討

熊本大学大学院生命科学研究部 産科婦人科学¹ 母子看護学²

熊本大学医学部附属病院 画像診断・治療科³ 病理診断科⁴

橋本友美¹, 坂口勲¹, 田山親吾¹, 齋藤文誉¹, 本原剛志¹, 本田律生¹, 大場隆¹, 田代浩徳², 坂本史³, 浪本智弘³, 三上芳喜⁴, 山下康行³, 片瀨秀隆¹

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋藤 文誉 (SAITO, Fummitaka)

熊本大学大学院生命科学研究部 産科婦人科・助教

研究者番号: 20555742

(2) 研究分担者

田代 浩徳 (TASHIRO, Hironori)

熊本大学大学院生命科学研究部 母子看護学・教授

研究者番号: 70304996

片瀨 秀隆 (KATABUCHI, Hidetaka)

熊本大学大学院生命科学研究部 産科婦人科・教授

研究者番号: 90224451

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

()