

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06994

研究課題名（和文）子宮体癌および頸部腺癌の新規RNAマーカーの探索

研究課題名（英文）A search for novel RNA markers for uterine adenocarcinomas

研究代表者

山下 依子（Yamashita, Yoriko）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・研究員

研究者番号：90303643

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：近年増加している子宮体癌と進行期で発見されることが多い子宮頸部腺癌についてマイクロRNAを用いてスクリーニングを行うという画期的なアイデアである。血液中のマイクロRNAについて高感度で多数の癌についてのスクリーニングを行う方法はすでに確立されており、臨床応用がなされるであろうと考えられる。本研究では子宮の不正出血検体を用いて非侵襲的にこれらの癌のスクリーニングを行うという方法である。今後、臨床応用がなされることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年増加している子宮体癌と進行期で発見されることが多い子宮頸部腺癌についてマイクロRNAを用いてスクリーニングを行うという画期的なアイデアである。血液中のマイクロRNAについて高感度で多数の癌についてのスクリーニングを行う方法はすでに確立されており、臨床応用がなされるであろうと考えられる。本研究では子宮の不正出血検体を用いて非侵襲的にこれらの癌のスクリーニングを行うという方法である。今後、臨床応用がなされることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Our idea is to screen for endometrial cancer, which has been increasing in recent years, and cervical adenocarcinoma, which is often found in the advanced stage, using microRNA. A highly sensitive method for screening a large number of cancers for microRNA in blood has already been established, and it is considered that clinical application will be made. In this study, we attempted to use samples of abnormal bleeding from the uterus to screen for these cancers non-invasively. It is expected that clinical application will be made in the future.

研究分野：人体病理

キーワード：マイクロRNA 子宮体癌 子宮頸部腺癌

1. 研究開始当初の背景

本邦における子宮癌全体は減少傾向にあり、特にヒトパピローマウイルス(HPV)の関与する子宮頸癌については、より安全なワクチンの普及と、現時点で有用な細胞診スクリーニングとによって、将来的には減少するであろうと予想される。一方で、子宮体癌については、生活習慣のいわゆる「欧米化」に伴って増加傾向にあるといえるが、細胞診スクリーニングは子宮頸癌と比較すると有効性が高いとは言えず、診断の際にも検体採取量が十分でない場合も多い。一般に子宮体癌は早期発見による治療後の予後は極めて良好である一方で、進行期で見つかった場合の生存率は低く、不正出血などの症状で受診すれば発見の可能性が上がるとはいえ、侵襲の少ない細胞診での確定診断は極めて困難であり、生検を行っても十分な検体量が得られないことも多く、早期診断については必ずしも容易ではない。近年、蛋白質をコードしない非コード RNA の役割が徐々に明らかとなりつつある。また、細胞外に分泌される exosome という顆粒内にさまざまな分子が含有されることがわかってきて、分泌物を用いてスクリーニングを行えば非侵襲的に癌を早期発見できることが考えられており、尿や血液を用いたマーカー探索についての研究も行われている。一方で、子宮内膜癌や頸部腺癌については不正性器出血や分泌物等の検体入手は容易で非侵襲的であるにも関わらず、例えば子宮体癌と exosome についての報告はほとんどない。そこで我々は子宮体癌および頸部腺癌症例を網羅的に解析できる準備を整え、long non-coding (lnc) RNA や microRNA などの非コード RNA を含む RNA に注目し、不正性器出血や分泌物、子宮内膜少量検体からでも検出可能で感度、特異度の高い内膜癌および頸部腺癌の新規 RNA マーカーがあるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

不正子宮出血や膣内分泌物から得られる exosome 内の RNA に関しては現時点でほとんど報告がなく、学術的独自性は非常に高いと考える。また、一般に子宮体癌は早期発見による治療後の予後は極めて良好である一方で、進行期で見つかった場合の生存率は低く、不正出血などの症状で受診すれば発見の可能性が上がるとはいえ、侵襲の少ない細胞診での確定診断は極めて困難であり、早期診断については必ずしも容易ではないのが現状である。子宮頸部腺癌は比較的若年者に多い HPV 関連腫瘍と近年話題になっている非 HPV 関連腺癌に大別され、頸部扁平上皮癌と比較して細胞診スクリーニングで発見されにくく、予後が悪いことが問題となっている。さらに本邦では婦人科領域で医療機関を受診することに対する心理的な壁もあると考えられるので、新規マーカーが発見されれば、将来的には医療機関を受診することなく、自宅もしくは健康診断の一環として容易に癌の有無についてスクリーニングすることが可能になると考えられ、一人でも多くの早期癌患者の発見に結びつくことができる可能性があると考えられる。

3. 研究の方法

次世代シーケンサーによる RNA 解析(RNA-seq)を行い、候補となる RNA を選別した。また、マイクロ RNA の発現アレイを行った。さらにはパラフィン切片を用いて RNA in situ hybridization(ISH)を行った。臨床検体について収集、解析をすることとなった。免疫染色マーカーについても種々のマーカーの検索を行った。

4. 研究成果

解析を行った分子については、具体的には miR-199/214, miR-8080, CD44, TTF-1 などがあり、それぞれの疾患の臨床情報を含めた包括的な解析を行うことができた。マイクロ RNA の in situ

hybridization とたんぱく質に対する免疫染色を組み合わせることはホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いた癌の解析においては強力なツールとなると考えられ、将来的にこの方面での研究を進めることが急務であると考え。現在、マイクロ RNA を用いた癌のスクリーニングについては、乳がん検診受診者の血液検体を用いた大規模治験が進められており、13 種類のがんを対象にした「体液中マイクロ RNA 測定技術基盤開発」で開発された診断モデルと検出技術が用いられるとのことである（国立がん研究センターHP より）。我々が注目した不正出血検体を用いた子宮癌の健診についても、近い将来、マイクロ RNA スクリーニングが臨床応用されるであろうと考えられ、簡便かつ高感度な新たなリキッドバイオプシー法として期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Naiki-Ito A, Naiki T, Kato H, Iida K, Etani T, Nagayasu Y, Suzuki S, Yamashita Y, Inaguma S, Onishi M, Tanaka Y, Yasui T, Takahashi S.	4. 巻 193
2. 論文標題 Recruitment of miR-8080 by luteolin inhibits androgen receptor splice variant 7 expression in castration-resistant prostate cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 00-00
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/carcin/bgz193.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takeshita Sho, Yamashita Yoriko, Shiomi Kosuke, Suzuki Nako, Yoshida Jun, Naiki-Ito Aya, Suzuki Shugo, Akatsuka Shinya, Toyokuni Shinya, Takahashi Takashi, Mase Shoko, Arakawa Atsushi, Sugiura-Ogasawara Mayumi, Takahashi Satoru	4. 巻 9
2. 論文標題 Expression of P-REX2a is associated with poor prognosis in endometrial malignancies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 5489-5495
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18632/oncotarget.25349	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------