

令和 5 年 10 月 26 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K18160

研究課題名（和文）Foxp4の子宮内膜癌増悪化の機序解明とアンドロゲンに着眼した新規治療法の開発

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of exacerbation of endometrial cancer in Foxp4 and development of a new treatment method focusing on androgens.

研究代表者

松岡 歩（Matsuoka, Ayumi）

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：50579662

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）：子宮体部類内膜癌についてFoxp4とAndrogen receptor (AR)の発現を検討したところ、Foxp4強陽性群、AR発現弱陽性群で予後不良であることが判明した。またヒト子宮内膜癌細胞株を用いた実験では、Foxp4は細胞増殖や足場非依存性増殖を促進させる可能性があることが示唆された。さらにAR発現ヒト子宮体癌細胞株を作成しDHTを投与すると、Foxp4の発現量が低下し、細胞増殖も抑制されることが判明した。これらの結果から子宮体部類内膜癌においてFoxp4が増悪化に関わり、さらにアンドロゲンがその制御に関わっている可能性が強く示唆され、マウスを用いた実験でもそれが裏付けられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

子宮内膜癌は罹患率・死亡率ともに増加傾向を示している婦人科悪性腫瘍である。しかし病理組織や画像診断で再発低リスク群と判定されるもリンパ節転移や術後再発をきたす症例の存在が問題となっている。今回の研究でFoxp4の発現が子宮内膜癌の悪性化に関与しており、AndrogenがFoxp4を制御する因子の一つである可能性が強く示唆された。腫瘍の癒化・進展を説明する新たな機序が解明され、今後さらにこれらのシグナル経路に関わる新たな治療法が提案できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：When the expression of Foxp4 and Androgen receptor (AR) was examined for endometrial cancer, it was found that the prognosis was poor in the Foxp4 strongly positive group and the AR weakly positive group. Experiments with human endometrial cancer cell lines also suggested that Foxp4 may promote cell proliferation and scaffold-independent proliferation. Furthermore, it was found that when an AR-expressing human endometrial cancer cell line was prepared and DHT was administered, the expression level of Foxp4 decreased and cell proliferation was suppressed. These results strongly suggest that Foxp4 may be involved in the exacerbation of endometrial cancer, and that androgen may be involved in its regulation, which was supported by experiments using mice.

研究分野：婦人科悪性腫瘍

キーワード：子宮体部類内膜癌 Foxp4 Androgen receptor Androgens

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

子宮内膜癌は罹患率とともに死亡率も増加傾向を示している婦人科悪性腫瘍である。子宮内膜癌は臨床および病理組織学そして分子生物学的に2つのタイプ(Type1とType2)に分類されているが、最も頻度の高い組織型である類内膜癌はType1に属している。類内膜癌はunopposed estrogen環境下において初期段階でDNAミスマッチ修復遺伝子の機能異常および癌抑制遺伝子であるPTEN、癌原遺伝子であるKRASの変異が加わり、前癌病変である子宮内膜増殖症を経て類内膜癌が発生すると考えられている。一方でType2を代表する組織型である漿液性癌は、初期段階で高率に認められるP53の変異が萎縮内膜内にEIC(Endometrial Intraepithelial Carcinoma)を誘導し癌が発生する。病理学的形態からType1の類内膜癌のうちgrade1,2は比較的悪性度が低いと考えられているが、しばしば原発病変部の進行程度に比して予想に反するリンパ節・遠隔転移や再発をきたす症例が存在し臨床的に問題となっている。しかしながら現在、再発低リスク群症例における術後再発・転移を的確に予測できる臨床的に有効なパラメータはない。本研究申請者らは免疫組織染色法を用いた後方視的検討から、p53強陽性群と同等の頻度でp53弱陽性群にリンパ節転移・術後再発症例が存在すること、さらにFox転写因子の一つであるFoxp4発現がリンパ節転移・術後再発症例で強陽性であることを観察し、これらの発現様式が術後追加治療の方針決定に有効である可能性を見出した。

2. 研究の目的

Foxp4はFox転写因子の一つであるが、子宮体部類内膜癌において、Foxp4が真の増悪化に関わる因子である可能性がある。子宮体部類内膜癌におけるFoxp4に関する知見を得ることで、癌化・進展を説明する新たな機序の提言やFox転写因子、それに関わる因子を標的とした新規の治療戦略の提案などが期待される。そしてFoxp4を制御する因子の一つとしてアンドロゲンに注目し新しい子宮体部類内膜癌の治療法の提案を目指す。

3. 研究の方法

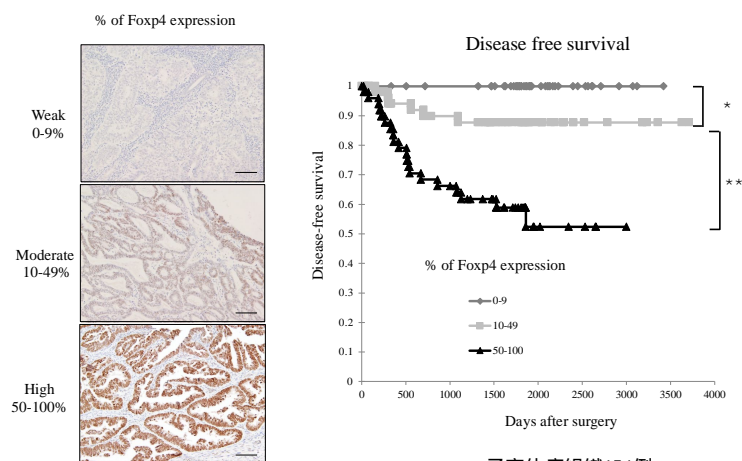
当院で手術を施行した子宮体部類内膜癌の手術検体を用いて免疫組織染色でFoxp4の発現、ARの発現と予後を検討する。またヒト子宮内膜癌細胞株を用いて、Foxp4のノックダウン株を作成し増殖能等細胞動態を観察する。さらにマウスを用いた検討として、ヌードマウスにFoxp4をノックダウンしたヒト子宮内膜癌細胞株を皮下投与し、腫瘍形成能について評価する。

4. 研究成果

後方視的に過去の子宮体部類内膜癌症例(154例)についてFoxp4の発現を免疫組織学的に検討したところ、Foxp4強陽性群は予後不良であることが判明した。

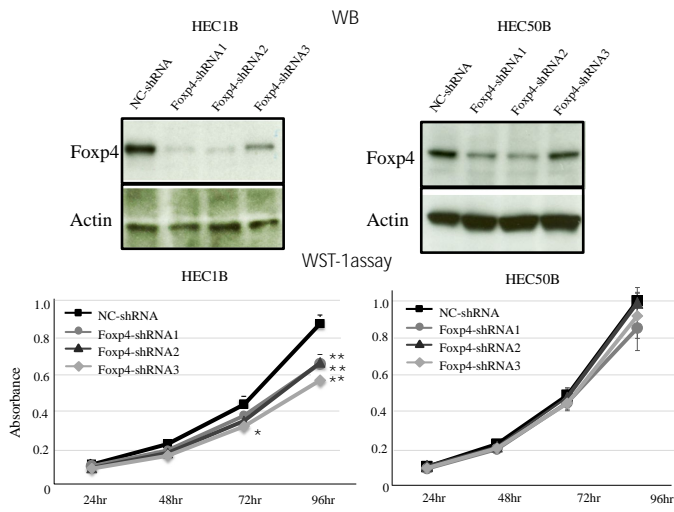
またAndrogen receptor(AR)についても同様に発現を検討したところ、AR発現弱陽性群で予後不良であることが判明した。

ヒトの子宮体癌組織において、Foxp4発現が高い群は予後不良である



子宮体癌組織154例

ヒト子宮体癌細胞においてFoxp4は細胞増殖を促進させる可能性がある



続いてヒト子宮内膜癌細胞株を用いて、Foxp4のノックダウン株を作成しproliferation assayを施行したところ、増殖能が有意な低下を示し、soft agar colony formation assayでもコロニー数の有意な減少を認めた。

以上からFoxp4は子宮体部類内膜癌において、細胞増殖を促進させる可能性や足場非依存性増殖を促進させる可能性があることが示唆された。

以降結果は特許申請中・論文執筆中のため公表を控える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
---------	---------