

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 8 月 1 日現在

機関番号：32666

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791552

研究課題名（和文）FGFR2IIIc アイソフォームの発現制御による子宮頸癌の新たな治療戦略
 研究課題名（和文） Regulation of the expression of FGFR2IIIc isoform, a novel therapeutic strategy for cervical cancer

研究代表者

彭 為霞 (Pon Ueisha)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：00535700

研究成果の概要（和文）：

Fibroblast growth factor receptor2 (FGFR2)は新しい癌治療標的として注目されており、今回我々は子宮頸癌について、FGFR2のアイソフォームであるFGFR2IIIcの発現とその役割について検討した。FGFR2IIIcは、子宮頸癌で特異的に発現している重要な増殖因子受容体であり、FGFR2IIIcによる子宮頸癌細胞増殖にはMAPキナーゼのERKとAKTのシグナル伝達経路が関与している可能性が示唆された。さらに、子宮内膜癌においても、FGFR2IIIcが発癌、進展に関与しており、治療の標的となりえる可能性が考えられた。

研究成果の概要（英文）：

Fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) is noted as a molecular target for cancer treatment in patients with FGFR2 mutation or gene amplification. In this study, we investigated the expression and role of FGFR2IIIc, an isoform of FGFR2, in cervical carcinoma. The expression of FGFR2IIIc was highly detected in cervical cancer cells. And not only the ERK signaling pathway, but the AKT signaling pathway are involved in the progression of cervical carcinoma. Furthermore, the expression of FGFR2IIIc in endometrial lesions showed the same expression pattern with cervical lesions. These findings suggest that FGFR2IIIc plays important roles in carcinogenesis of both cervical cancer and endometrioid cancer. FGFR2IIIc may serve as a novel molecular target for uterus cancer therapy

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,600,000	780,000	3,380,000

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：FGFR2IIIc, 子宮頸癌

1. 研究開始当初の背景

子宮頸癌は女性生殖器の腫瘍では乳癌に次いで多く、進行した子宮頸癌においては、死亡率は 30%にもなる。近年、臨床認可されたヒトパピローマウイルス (HPV) に対するワクチンは、非感染者においてその有効性が明らかとなり、子宮頸癌の予防に大いに貢献できることが期待されている。しかし、一方で HPV 感染者に対するワクチンの有効性は現在のところ証明されておらず、既感染者に対する予防、及び治療法の開発が望まれている。また、子宮頸癌の治療法は、手術による病変部または子宮の全摘が基本であるが、進行した手術適応のない症例や、若年者、特に挙児希望者では手術療法だけではなく、薬物療法等の非浸襲性的治療法が必要とされている。

子宮頸癌においては、様々な増殖因子やその受容体の癌特異的な過剰発現が相次いで報告され、それらを標的とした治療法は、従来の抗癌剤と比べて副作用が少なく高い効果が期待されている。これまでに当教室では、線維芽細胞増殖因子 (fibroblast growth factor/FGF) 及びその受容体 (fibroblast growth factor receptor/FGFR) が様々な臓器の癌でどのような役割を果たしているのか、また、治療標的としての可能性があるかについて詳細に検討してきた。

FGFR には FGFR1 から FGFR4 までの 4 種類が存在し、その内、FGFR2 の SNPs が乳癌、子宮内膜癌の発癌リスクと強く関連していることが報告され、癌細胞における FGFR2 の発現と役割に注目が集まっている。また、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、IIIb は主に上皮細胞に、IIIc は間質細胞に局在すると報告されている。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 (1, 2)。当教室は、子宮頸癌において、FGFR2IIIb が重層扁平上皮癌の約 86%の症例で発現しており、特に角化型の扁平上皮癌で高発現し、子宮頸癌の分化と関与していることを報告した (3)。しかし、これまでのところ、子宮頸癌における IIIc アイソフォームの発現やその役割については、十分解明されていない。

2. 研究の目的

子宮頸癌の発癌、進行に関わる細胞増殖経路の解析による FGFR2IIIc を標的とした子宮頸癌の治療法の可能性を検討する。さらに子宮内膜癌における FGFR2IIIc の関与についても解析する。

3. 研究の方法

(1) ヒト子宮頸癌における FGFR2IIIc と細胞増殖に関連する重要なキナーゼである MAP キナーゼの ERK と AKT の関与について検討することで、子宮頸癌発癌に関与する細胞増殖経路を解明する。

(2) 子宮頸癌と共通する、前癌病変を経て段階的に発癌過程をとる子宮内膜癌症例、及び正常子宮内膜組織、子宮内膜異型増殖症症例を用い、FGFR2IIIc の蛋白発現の局在を免疫

組織化学法で、子宮頸癌と比較検討する。

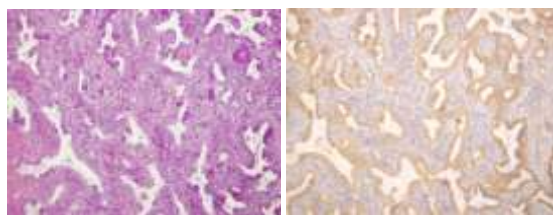
4. 研究成果

子宮頸癌は前癌病変である軽度異形成→中等度異形成→高度異形成→扁平上皮癌の発癌経路を経て発癌することが明らかになっている。これまでに、当教室では、子宮頸部異形成の進行にしたがってIIIc の発現が高くなり、子宮頸癌において重要な役割を果たしていることを報告している。また、FGFR2IIIc 過剰発現細胞における細胞増殖能が亢進し、ヌードマウス皮下移植のモデルにおいても腫瘍形成能が亢進していることも報告している(4)。

今回、FGFR2IIIcを介して子宮頸癌細胞の細胞増殖に関係する可能性の高い細胞増殖関連キナーゼであるMAPキナーゼのERKとAKTの活性が関わっている可能性が示唆された。FGFR2IIIcによる子宮頸癌細胞増殖誘導にはERKとAKTの両方のシグナル伝達経路が関与し、FGFR2IIIcの発現または活性を抑制することにより、子宮頸癌の新たな治療法となる可能性が考えられた。

さらに、子宮内膜癌においても子宮頸癌と同様のFGFR2IIIcの発癌における関与を検討した。酵素抗体法による検討で正常子宮内膜においては、FGFR2IIIcの発現を認めたものの、軽度の発現であった。しかし、異型増殖症や、Grade1 類内膜腺癌においては、FGFR2IIIcの発現は著明に増加しており、FGFR2IIIcは、子宮類内膜腺癌の発癌においても、子宮頸癌と同様に、発癌、進展に深く関与していると考えられる[下図；高分化類内膜腺癌においては、FGFR2IIIc蛋白の高発現を認める(左：HE染色；右：FGFR2IIIc免

疫組織化学染色)]。



今後、さらに子宮内膜癌の前癌病変におけるFGFR2IIIc蛋白の発現と関連遺伝子や蛋白発現を検討することで、癌の進行におけるFGFR2遺伝子およびFGFR2IIIc蛋白が果たす役割を解明して行く予定である。

参考文献：

- 1, Mesenchymal-to-epithelial transition facilitates bladder cancer metastasis: role of fibroblast growth factor receptor-2. Chaffer CL, Brennan JP, Slavin JL, Blick T, Thompson EW, Williams ED. *Cancer Res.* 2006;66:11271-8.
- 2, Alternative splicing of fibroblast growth factor receptors in human prostate cancer. Kwabi-Addo B, Ropiquet F, Giri D, Ittmann M. *Prostate.* 2001;46:163-72.
- 3, Expression of keratinocyte growth factor receptor (KGFR/FGFR2 IIIb) in human uterine cervical cancer. Kurban G, Ishiwata T, Kudo M, Yokoyama M, Sugisaki Y, Naito Z. *Oncol Rep.* 2004;11:987-91.
- 4, Expression of fibroblast growth factor receptor 2 IIIc in human uterine cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. Kawase R, Ishiwata T, Matsuda Y, Onda M, Kudo M, Takeshita T, Naito Z. *Int J Oncol.* 2010;36:331-40.

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2件)

1, Mastuda Y, Ishiwata T, Yamahatsu K, Kawahara K, Hagio M, Peng WX, Yamamoto T, Nakazawa N, Seya T, Ohaki Y, Naito Z. Overexpressed fibroblast growth factor receptor 2 in the invasive front of colorectal cancer as a potential therapeutic target of colorectal cancer. Cancer Letters. 2011;309:209-19. 査読あり
Doi:10.1016/j.canlet.2011.06.009

2, Mastuda Y, Kawamoto Y, Teduka K, Peng WX, Yamamoto T, Ishiwata T, Naito Z. Morphological and cytoskeletal alterations of nervous system tumor cells with different culturing methods. Int J Oncol. 2011;38:1253-8. 査読あり
Doi: 10.3892/ijo.2011.945

[学会発表] (計4件)

1, 梶尾円香, 彭為霞, 井内亜美, 松田陽子, 石渡俊行, 恩田宗彦, 山本哲志, 新井悟, 大秋美治, 内藤善哉.
振り子状の形態を呈した肝臓血管筋脂肪腫の1例. 第100回日本病理学会総会. 平成23年4月30日・神奈川

2, 石渡俊行, 松田陽子, 上田純志, 山本哲志, 彭為霞, 川原清子, 内田英二, Murray Korc, 内藤善哉.

線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR2)を標的とした膵癌治療の研究. 第100回日本病理学会総会. 平成23年4月30日・神奈川

3, 山本哲志, 松田陽子, 川原清子, 彭為霞, 内藤善哉, 石渡俊行.

膵癌特異分泌型 lumican の細胞増殖への関与. 第100回日本病理学会総会. 平成23年4月

28日・神奈川

4, 佐藤 杏月, 石渡 俊行, 山本 哲志, 河本陽子, 彭為霞, 松田 陽子, 恩田 宗彦, 朝倉 啓文, 竹下 俊行, 内藤 善哉.

子宮頸部異形成および子宮頸癌における Nestin の発現. 第100回日本病理学会総会. 平成23年4月28日・神奈川

6. 研究組織

(1) 研究代表者

彭為霞 (Pon Ueisha)
日本医科大学・医学部・助教
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: