

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 14 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2012

課題番号：23791849

研究課題名(和文) 子宮内膜癌における新たなエストロゲン受容体伝達調節機序の解明と内分泌治療への展開

研究課題名(英文) Modulation of a novel estrogen receptor signaling in uterine endometrial cancer

研究代表者 森 泰輔(MORI TAISUKE) 京都府立医科大学・医学研究科・助教

研究者番号：00569824

研究成果の概要(和文)：子宮体癌はホルモン依存性腫瘍でありその増殖や発癌にはエストロゲンが関与している。本研究では新たに発見されたエストロゲン関連受容体(ER)に注目し、子宮体癌におけるエストロゲン伝達経路への関与について検討した。ERのサブタイプであるERR γ がエストロゲン受容体の発現によってエストロゲン受容体の転写活性や増殖を促進/抑制し、子宮体癌の予後決定因子となりうることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We aimed to measure the expression of ERR γ and determine its association with the ER-mediated pathway in human endometrial cancer. The relationship between ERR γ and ER α status could be a predictive marker for the treatment of uterine endometrial cancer, which provides an impetus for the identification of ligands for nuclear orphan receptor ERR γ .

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

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：子宮内膜癌、エストロゲン関連受容体、タモキシフェン、ホルモン療法

1. 研究開始当初の背景

近年、子宮内膜癌の罹患率は増加している。子宮内膜癌の危険因子とされる肥満、糖尿病、食事の欧米化、晩婚化、出産回数の低下に加え、高齢化などの社会的背景を考慮すると、今後さらにその罹患率が増加すると予測される。このため、子宮内膜癌の特性や発癌機構を解明し、新たな治療法を模索することは非常に重要なテーマとなっている。子宮内膜癌の腫瘍学的特徴で最も重要な点はホルモン依存性であり、その増殖や発癌にエストロゲンやプロゲステロンが深く関与する。子宮内膜癌におけるERおよびプロゲステロンレセプター(PR)の発現はいわゆる高分化型に高く、組織分化度が低くなるに従って低下す

る。またERはエストロゲンと結合してプロモーター上のERE配列を認識することで、様々な遺伝子の転写を制御する転写因子として機能する。一方、ERと類似した構造を有するオリガンド未知のオーファン核内受容体として発見されたERRはEREやhalf site EREを認識し、ERのEREを介した作用に対して促進/抑制的に働くことでエストロゲン応答を制御すると報告されている。

ERRはこれまでに α , β , γ の3種のサブタイプが発見され、それぞれに特徴的な発現様式をとるとされている。ERR α は乳癌において正常組織に比べ有意に高く発現し、予後不良因子となりうることが報告されている。申請者らはこれまでに、ERR α が子宮内膜癌にも

発現していること明らかにし、ER 陽性細胞において $ERR\alpha$ が $ER\alpha$ を介するエストロゲン応答を抑制することを報告した。さらに子宮頸癌において $ERR\alpha$ がエストロゲンの有無に関わらず血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) の転写や発現を制御することを示した。このように、申請者らは婦人科癌領域においても $ERR\alpha$ が増殖や癌の進展に深く関与することを報告してきた。

2. 研究の目的

本研究では $ERR\gamma$ と子宮内膜癌との関連に注目する。子宮内膜癌における $ERR\gamma$ を介する新たなホルモン受容体伝達調節器を解明し新たな内分泌療法を確立させる。

3. 研究の方法

子宮内膜癌における $ERR\gamma$ の病態生理学的意義を解明するため、以下の研究を行う。

(1) 正常子宮内膜および子宮内膜癌組織における $ERR\gamma$ 、 $ER\alpha$ 、 PR の発現について免疫組織化学法を用いて解析し、予後との関係について解明する。

(2) ER 陽性および陰性子宮内膜癌細胞株において、 $ERR\gamma$ を過剰発現させた際の ERE や half site ERE を介する転写活性についてルシフェラーゼアッセイを用いて比較検討する。

(3) 子宮内膜癌における $ERR\gamma$ の細胞増殖抑制機序について、細胞周期に及ぼす影響や細胞内シグナル伝達系をフローサイトメトリー法やウエスタンブロット法を用いて検討する。

(4) $ERR\gamma$ のリガンドと推定されている TAM や DES の、子宮内膜癌における $ERR\gamma$ の発現に対する影響をリアルタイム PCR 法やルシフェラーゼアッセイを用いて検討する。

4. 研究成果

$ERR\gamma$ は Ishikawa 細胞において $ER\alpha$ を介するエストロゲン応答転写活性を抑制したが、HEC1A 細胞においては促進させた (図 1)。 $ERR\gamma$ を過剰発現させた $ER\alpha$ 陽性の Ishikawa 細胞では対照群と比し増殖は抑制されたが、 $ER\alpha$ 陰性の HEC1A 細胞では増殖が促進した (図 2)。また、 $ERR\gamma$ アゴニストである DY131 は Ishikawa 細胞で細胞増殖を抑制し、HEC1A 細胞では促進させた。子宮体癌において $ERR\gamma$ は 83 例中 26 例に発現しており、 $ERR\gamma$ 陽性/ $ER\alpha$ 陰性例は有意に予後不良であった (図 3、4)。

以上より、 $ERR\gamma$ は、子宮体癌において $ER\alpha$ を介したエストロゲン応答を調節し増殖に

関与すると考えられ、今後 $ERR\gamma$ に対する分子標的薬は新たな内分泌治療につながる可能性が示唆された。

Figure 1

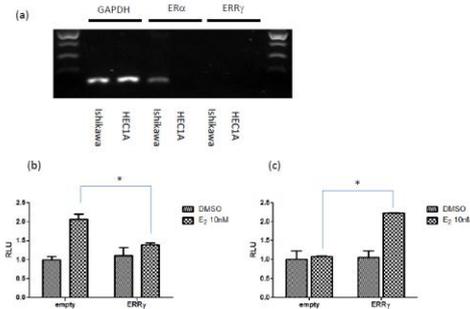


図 1 子宮内膜癌における $ERR\gamma$ のエストロゲン応答への影響

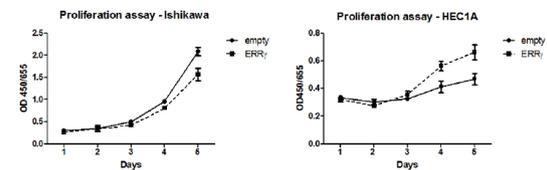


図 2 $ERR\gamma$ 過剰発現下での子宮内膜癌細胞の細胞増殖への影響

	ERRγ immunoreactivity		
	+(n=26)	-(n=57)	P
Age (Years)	58.4 ± 1.9	56.6 ± 1.6	0.32
Stage			
I	21 (80.8%)	38 (66.7%)	
II	2 (7.7%)	12 (21.0%)	
III	3 (11.5%)	7 (12.3%)	0.30
Histological grade			
1	15 (57.7%)	31 (54.4%)	
2	4 (15.4%)	15 (26.3%)	
3	7 (26.9%)	11 (19.3%)	0.48
Lymph node status			
Positive	3 (11.5%)	7 (14.0%)	
Negative	23 (88.5%)	50 (86.0%)	0.92

図 3 子宮内膜癌における $ERR\gamma$ 発現解析

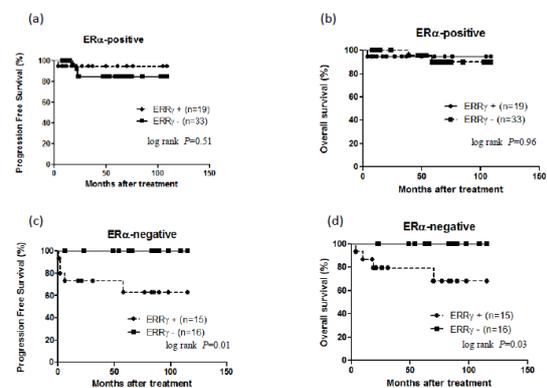


図 4 ERR γ および ER α 発現に基づく子宮内
膜の予後解析

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 10 件)

- ① Zhang K, Lu J, Mori T, Smith-Powell L, Synold TW, Chen S, Wen W. Baicalin increases VEGF expression and angiogenesis by activating the ERR alpha/PGC-1 alpha pathway. *Cardiovascular Research* 2011; 89: 426-435 査読有
- ② Mori T, Sawada M, Matsuo S, Kuroboshi H, Tatsumi H, Iwasaku K, Kitawaki J. Lymphoepithelial-like carcinoma of the uterine cervix; a case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011; 32: 325-327 査読有
- ③ Mori T, Sawada M, Kuroboshi H, Tatsumi H, Katsuyama M, Iwasaku K, Kitawaki J. Estrogen-related receptor alpha expression and function are associated with VEGF in human cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 609-615 査読有
- ④ 山本拓郎、澤田守男、黒星晴夫、辰巳弘、森泰輔、岩破一博、北脇城 外陰癌根治術後の外陰部再検に臀溝皮弁を用いた 1 例 産婦人科の進歩 2011; 63: 33-36 査読有
- ⑤ 竹原也恵、森泰輔、澤田守男、黒星晴夫、辰巳弘、岩破一博、北脇城 当院における婦人科悪性腫瘍手術時の創閉鎖の工夫と検討 産婦人科の進歩 2012; 64: 101-125 査読有
- ⑥ Ito F, Okubo T, Yasuo T, Mori T, Iwasa K, Iwasaku K, Kitawaki J. Premature delivery due to intrauterine candida infection that caused neonatal congenital cutaneous candidiasis; a case report. *J Obstet Gynaecol Res* 2013 39: 341-343 査読有
- ⑦ Yamamoto T, Mori T, Sawada M, Kuroboshi H, Tatsumi H, Matsushima H, Iwasaku K, Kitawaki J. Estrogen-related receptor gamma regulates estrogen receptor responsiveness in uterine endometrial cancer. 2012; 22: 1509-1516. 査読有
- ⑧ Kataoka H, Mori T, Yamamoto T, Sawada M, Kuroboshi H, Tatsumi H, Iwasaku K, Kitawaki J. Outcome of fertility-sparing treatment with medoxyprogesterone acetate for

atypical hyperplasia and endometrial carcinoma in young Japanese women. *Eur J Gynaecol Oncol* 2013 In press. 査読有

- ⑨ Matsui K, Mori T, Sawada M, Kuroboshi H, Tatsumi H, Yoshioka T, Akiyama M, Yamamoto T, Iwasaku K, Kitawaki J. Evaluation of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating gfactor for ovarian cancer. 2013 *Eur J Gynaecol Oncol* In press. 査読有
- ⑩ Matsushima H, Mori T, Tsuchiya H, Ooshima K, Kitawaki J. Clear cell adenocarcinoma of the ovary with a sarcoid reaction in the spleen and regional lymph nodes; A case report. 2013 *Gynecol Oncol Report* 査読有

[学会発表] (計 10 件)

- ① Mori T, Sawada M, Kuroboshi H, Tatsumi H, Iwasaku K, Kitawaki J. Neoadjuvant weekly carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer-long term result. 2nd Biennial meeting of Asian Society of Gynecologic Oncology 2011/11/4, Seoul, Korea
- ② 森泰輔、澤田守男、黒星晴夫、辰巳弘、岩破一博、北脇城 子宮頸癌に対する術前化学療法 weeklyTC の治療効果と予後についての検討 第 63 回日本産科婦人科学会 2011/8/29、大阪
- ③ 森泰輔 卵巣癌における G-CSF 一次投与の有用性についての検討 第 7 回鴨和感染症フォーラム 2011/10/1、京都
- ④ 森泰輔、澤田守男、黒星晴夫、辰巳弘、小柴寿人、野口敏史、岩破一博、北脇城 パクリタキセルは婦人科腫瘍原発巣には有効だがリンパ節には効かない 第 64 回日本産科婦人科学会 2012/4/13、神戸
- ⑤ 山本拓郎、森泰輔、北脇城 ERR γ は子宮体癌において ER α を介したエストロゲン応答を調節し増殖に関与する 第 30 回日本ヒト細胞学会 2012/8/18、大阪
- ⑥ 森泰輔、澤田守男、山本拓郎、北脇城 婦人科腫瘍原発巣および所属リンパ節におけるパクリタキセルの薬物動態的検討 第 30 回ヒト細胞学会 2012/8/18、大阪
- ⑦ 山本拓郎、森泰輔、澤田守男、黒星晴夫、辰巳弘、吉岡崇、秋山誠、岩破一博、北脇城 ERR γ は子宮体癌において ER α を介したエストロゲン応答を調節し増殖に関与する 第 52 回日本婦人科腫瘍学会、2012/7/21 東京

- ⑧ Mori T. Estrogen-related receptor expression and function are associated with VEGF in human cervical cancer. 15th International Congress on hormonal steroids and hormones and cancer. 2012/11/16, Kanazawa, Japan
- ⑨ 森泰輔 婦人科腫瘍原発巣および所属リンパ節におけるパクリタキセルの薬物動態的検討第 3 回京都腫瘍フォーラム 2012/10/19、京都
- ⑩ Suganuma I, Mori T., Matsuo S, Tanaka Y, Sasaki A, Ito F, Kusuki I, Iwasaku K, Kitawaki J. PGC-1alpha is involved in local estrogen biosynthesis in ovarian endometrioma. Asian endometriosis conference 2012/11/09, Istanbul, Turkey

[図書] (計 2 件)

- ① 森泰輔 当院における婦人科悪性腫瘍手術時の創閉鎖の工夫と検討 Allegro 6 巻 1-2 2012
- ② 森泰輔 タキサン/プラチナ製剤に過敏反応を示す進行卵巣癌に GC (ゲムシタビン+カルボプラチン) 療法を使用した 1 例 Treatment of ovarian cancer 1-2

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森 泰輔 (MORI TASHISUKE)

京都府立医科大学大学院・医学研究科・助教
研究者番号：00569824

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

