

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 30 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462589

研究課題名(和文) MELF型子宮体癌に対するバイオインフォマティクスを用いた診断・治療法の確立

研究課題名(英文) Bioinformatic analysis and functional genomics of refractory endometrial cancer subtype

研究代表者

馬場 長 (Baba, Tsukasa)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：60508240

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では難治性で好転移性の子宮体癌の診断・新規分子開発をテーマとして研究を推進し、研究費を糧に研究成果を得た。

MELF型類内膜癌は術前検査で想定された以上に深い浸潤を来し、リンパ節への転移を来す。予後について一定の見解を得ていないのは術後病理診断に基づいているためと考え、想定以上の進展を示すものの頻度・検査法を探索した。さらに転移抑制分子メタスチンの子宮内膜および子宮体癌における発現と機能を解明した。一方、難治性子宮体癌の代表である漿液性腺癌についてマイクロアレイ解析から新規ドライバー分子を同定し、その機能解析成果をまとめた。癌肉腫についても臨床病理学的検討を国際共同研究で行った。

研究成果の概要(英文)：Through bioinformatic analysis and functional genomics of refractory endometrial cancer subtypes, STAT1 pathway in serous carcinoma as well as GPR54-metastin axis in low grade endometrioid adenocarcinoma were detected as key molecules of tumor progression and new potent therapeutic targets. Based on these findings, development of molecular targeting therapy are in preparation as several international cooperative researches.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：子宮体癌 漿液癌 ドライバー

1. 研究開始当初の背景

子宮体癌の新規患者数はこの 10 年で倍増し、近年中に婦人科癌で最多となる見込みである。子宮体癌の主要予後因子としてリンパ節転移が挙げられ、リンパ節転移を伴うものの 5 年生存率は 50%と、伴わないものの 90%に比してきわめて低い。リンパ節転移をもたらすものとして深部子宮筋層浸潤・リンパ管侵襲・高悪性度組織型があり、子宮筋層浸潤が深部に及ぶものでは 26%にリンパ節転移を伴い、深部に及ばないものの 6%に比してきわめて高率である。よって、リンパ節転移のリスクが高いものでは骨盤部から上腹部にかけてのリンパ節廓清を行うことが推奨されているが、手術侵襲度が高いためリンパ節廓清の省略が可能な症例の選別法が探索されている。近年の画像検査の発達はめざましく、リンパ節腫脹や子宮筋層浸潤の有無を評価できるようになったが、治療前に深部子宮筋層浸潤・リンパ管侵襲を正しく評価することは未だ困難である。そこで低悪性度の高分化型類内膜癌で子宮筋層浸潤が深くなさそうなものに縮小手術が行われているが、術後に深部筋層浸潤やリンパ節再発を認めることもあり対象の選別は難しい。

2. 研究の目的

一般的に高分化型類内膜腺癌の浸潤能は低くその予後は良好とされるが、MELF 型浸潤形式を取るものは子宮外進展しやすいことが分かりつつあるものの、未だその病態は明らかとなっていない。さらに、高分化型類内膜腺癌では治療が縮小される傾向にあるが、術前に MELF 型を鑑別する方法はなく MELF 型に特化した治療法もまだ未開発である。当研究では、MELF 型など難治性で好転移性の子宮体癌に特有の発現シグナルを明らかにし、それらをターゲットする分子標的治療の対象となる分子を同定することを目的とする。社会情勢や医療経済的には治療縮小化の流れは必至であり、当研究が治療予後を担保する

安全弁的役割を担うと期待される。

3. 研究の方法

最初に MELF 型など高浸潤型子宮体癌の病態を明らかとするために患者同意のもとに収集した子宮体癌の臨床サンプルを用いて臨床病理学的検討および造影 MRI を用いた浸潤とその臨床像の相関解析を行った。さらに先行研究にて高分化の通常型子宮体癌の浸潤転移メカニズムにかかわることが明らかになった転移抑制シグナルについて正常子宮内膜および悪性腫瘍における発現変化を検討した。さらに高浸潤型の典型とも言うべき特殊組織型についてバイオインフォマティクス手法を用いて浸潤・転移にかかわる分子や伝達シグナルを明らかにし、そのシグナルを阻害する候補薬剤の同定を試みた。

4. 研究成果

本研究では難治性で好転移性の子宮体癌の診断・新規分子開発をテーマとした。

MELF 型類内膜癌は術前検査で想定された以上に深い浸潤を来し、リンパ節への転移を来す。予後について一定の見解を得ていないのは術後病理診断に基づいているためと考え、どれほど想定以上の進展を示すものがあるかを検討し、IA 期相当の高分化型類内膜癌の 15%で IB 期以上の病変を認めることを見出し、論文発表した¹。さらに造影 MRI での内膜下造影の断裂像に加えて、腫瘍周囲に現れる薄く不整な強調像が浸潤を検出に有効であることを明らかにし、論文発表した²。IA 期相当の高分化型類内膜癌には腹腔鏡手術が保険適用となっており、警鐘としてこれらの内容について招請講演を行った⁶。

子宮体癌の発生母地となる子宮内膜における転移抑制シグナルメタスチンと GPR54 の月経周期に応じた変化についての検討成果を論文発表した³。若年の早期子宮体癌では、高用量プロゲステロン投与にて妊孕性温存治療が行われる。内因性のエストロゲンと長

期プロゲステロン投与により子宮内膜間質細胞から産生されたメタスチンが転移を防ぐ可能性が示され、深部浸潤が明らかではない MELF 型でも通常治療に高用量プロゲステロン投与を追加する有効性が期待される。この結果については二つのシンポジウムで招請講演した^{7,8}。

難治性子宮体癌として特殊組織型があり、子宮体癌の約 10%を占める。その代表と言える漿液性腺癌について自家および外部データのマイクロアレイ解析から新規ドライバー分子を同定し、その機能解析成果をまとめて、論文発表⁴およびシンポジウム演題として口演した⁹。また海外学会で発表した¹⁰のを機に標的治療の共同研究も始まり、引き続き治療の開発に取り組んでいる。別の特殊組織型として癌肉腫についても国際共同研究にて病態・予後・治療効果について学会発表^{11,12}および論文発表⁵を行った。

以上、交付された研究費を糧に 3 年間で研究課題を大きく推進させた。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

Matsuo K, Oppner NR, Ciccone MA, Garcia J, Tierney KE, Baba T, Muderspach LI, Roman LD. Time interval between endometrial biopsy and surgical staging for type I endometrial cancer: association between tumor characteristics and survival outcome. *Obstetrics and gynecology*. 2015;125(2):424-33.

Fujii S, Kido A, Baba T, Fujimoto K, Daido S, Matsumura N, Konishi I, Togashi K. Subendometrial enhancement and peritumoral enhancement for assessing endometrial cancer on dynamic contrast enhanced MR imaging. *Eur J*

Radiol. 2015;84(4):581-9.

Baba T, Kang HS, Hosoe Y, Kharma B, Abiko K, Matsumura N, Hamanishi J, Yamaguchi K, Yoshioka Y, Koshiyama M, Mandai M, Murphy SK, Konishi I. Menstrual cyclic change of metastin/GPR54 in endometrium. *Medical molecular morphology*. 2015;48(2):76-84.

Kharma B, Baba T, Matsumura N, Kang HS, Hamanishi J, Murakami R, McConechy MM, Leung S, Yamaguchi K, Hosoe Y, Yoshioka Y, Murphy SK, Mandai M, Hunstman DG, Konishi I. STAT1 drives tumor progression in serous papillary endometrial cancer. *Cancer research*. 2014;74(22):6519-30.

Matsuo K, Takazawa Y, Ross MS, Elishaev E, Podzielinski I, Yunokawa M, Sheridan TB, Bush SH, Klobocista MM, Blake EA, Takano T, Matsuzaki S, Baba T, Satoh S, Shida M, Nishikawa T, Ikeda Y, Adachi S, Yokoyama T, Takekuma M, Fujiwara K, Hazama Y, Kadogami D, Moffitt MN, Takeuchi S, Nishimura M, Iwasaki K, Ushioda N, Johnson MS, Yoshida M, Hakam A, Li SW, Richmond AM, Machida H, Mhaweche-Fauceglia P, Ueda Y, Yoshino K, Yamaguchi K, Oishi T, Kajiwara H, Hasegawa K, Yasuda M, Kawana K, Suda K, Miyake TM, Moriya T, Yuba Y, Morgan T, Fukagawa T, Wakatsuki A, Sugiyama T, Pejovic T, Nagano T, Shimoya K, Andoh M, Shiki Y, Enomoto T, Sasaki T, Fujiwara K, Mikami M, Shimada M, Konishi I, Kimura T, Post MD, Shahzad MM, Im DD, Yoshida H,

Omatsu K, Ueland FR, Kelley JL, Karabakhtsian RG, Roman LD. Significance of histologic pattern of carcinoma and sarcoma components on survival outcomes of uterine carcinosarcoma. Ann Oncol. 2016 [Epub ahead of print]

〔学会発表〕(計 7 件)

馬場 長、堀江昭史、松村謙臣、安彦 郁、伊藤美幸、山口 建、近藤英治、小西郁生: 子宮体癌に対する腹腔鏡手術のあるべき姿とは? 第 55 回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会 スポンサーシップシンポジウム【骨盤内解剖に基づく腹腔鏡下悪性腫瘍手術の新知見】、横浜、2015/9/11

馬場 長、Budiman Kharma、曾 翔、姜 賢淑、松村謙臣、安彦 郁、濱西潤三、山口 建、越山雅文、小西郁生: 難治性子宮体癌における治療ターゲットの探索. 第 2 回新潟産婦人科シンポジウム, 新潟, 2015/8/29

馬場 長: 難治性子宮体癌における治療ターゲットの探索. 第 6 回金沢大学学際科学実験センターシンポジウム 女性生殖組織の機能と疾患, 金沢, 2015/11/13

馬場 長、Budiman Kharma、曾 翔、姜 賢淑、松村謙臣、濱西潤三、安彦 郁、山口 建、村上隆介、万代昌紀、David Huntsman、小西郁生: 高悪性度子宮体癌のドライバー遺伝子は STAT1 か? 第 53 回日本癌治療学会学術集会 臓器別シンポジウム 1 子宮体癌のゲノム多様性と個別化治療, 京都, 2015/10/30

Tsukasa Baba, Budiman Kharma, Noriomi Matsumura, Junzo Hamanishi, Kaoru Abiko, Ken Yamaguchi, Ikuo Konishi: STAT1 drives tumor progression in serous papillary endometrial cancer, GAP

2015 Conference, Houston, USA, 2015/4/18

滝 真奈, 馬場 長, 安彦 郁, 松村 謙臣, 濱西 潤三, 山口 建, 越山 雅文, 小西郁生: 子宮体部癌肉腫における脈管侵襲像の病理組織学的検討. 第 67 回日本産科婦人科学会学術講演会, 横浜, 2015/4/9

井上 彩美, 山口 建, 馬場 長, 近藤 英治, 植田 彰彦, 滝 真奈, 濱西 潤三, 安彦 郁, 吉岡 弓子, 越山 雅文, 松村 謙臣, 小西 郁生: 子宮体部癌肉腫は癌成分の組織学的分化度と MRI における造影不良領域が予後因子となる. 第 67 回日本産科婦人科学会学術講演会, 横浜, 2015/4/9

〔図書〕(計 3 件)

1. 馬場 長、小西郁生. 「【ゲノム時代の婦人科がん診療を展望する-がんの個性に応じた personalization への道】 子宮体がん 子宮体部漿液性腺癌のゲノム解析と新治療開発」, 臨床婦人科産科 69 巻 1 号, p81-7, 2015
2. 馬場 長、水野 林、小西郁生. 「【子宮内膜癌治療の最前線】 進行、再発子宮内膜癌に対する治療戦略」, 産婦人科の実際 64 巻 5 号, p651-8, 2015
3. 馬場 長、松村謙臣、小西郁生. 「【手術機器と材料の update】 子宮体癌手術(傍大動脈リンパ節郭清術を含む)はどう変わったか?」, 産婦人科の実際 63 巻 6 号, p777-783, 2014

〔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

<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~obgy/intro03.html#publist>

6. 研究組織

(1)研究代表者

馬場 長 (Baba, Tsukasa)

京都大学大学院医学研究科・器官外科学・
婦人科学産科学・講師

研究者番号： 60508240

(2)研究分担者

小西 郁生 (Konishi, Ikuo)

京都大学大学院医学研究科・器官外科学・
婦人科学産科学・教授

研究者番号： 90192062

(3)連携研究者