

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 24 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592507

研究課題名(和文) 癌間質線維芽細胞を標的とした新たな子宮内膜癌治療戦略の開発

研究課題名(英文) Development of new treatment strategy against endometrial cancer targeting cancer associated fibroblast

研究代表者

水本 泰成 (Mizumoto, Yasunari)

金沢大学・大学病院・助教

研究者番号：00420331

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：子宮内膜癌細胞の周囲に存在し、癌の生存、増殖を支持しているとされる癌線維芽細胞をターゲットとした治療戦略を確立すべく基礎的研究を行った。臨床検体の検討で癌線維芽細胞において発現低下のみられる分泌型タンパクIGFBP6に着目した。細胞株を用いた実験にて子宮内膜癌細胞は増殖因子IGF-2依存性増殖が確認された。IGFBP6はIGF-2の抑制因子であり、その添加によってIGF-2依存性増殖がキャンセルされることを証明した。これは癌線維芽細胞におけるIGFBP6発現低下が癌生存に有利な微小環境を作っており、その発現誘導が新たながん治療ターゲットとして有効である可能性を示す結果であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We investigated the strategy to target cancer associated fibroblast(CAF) for endometrial cancer treatment. Analysis of clinical sample revealed decreased expression of secretory protein, IGFBP6, in CAF. In vitro assay using cell lines also revealed IGF-2 dependent growth of endometrial cancer is canceled by addition of IGFBP6. This result suggests the possibility of inducing IGFBP6 in CAF as a new strategy to treat endometrial cancer.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：子宮内膜癌 癌線維芽細胞 IGFBP6

1. 研究開始当初の背景

近年、日本人における子宮内膜癌罹患数は著しく増加している。20年間で2倍強に増加し2005年には約8000名が罹患し、約1600名が死亡している。治療の三本柱である手術療法・放射線療法・化学療法による治療成績は伸び悩み、結果として死亡数は増加しており、未だ承認薬はないが、第四の治療として分子標的治療への期待が高まっている。癌薬物療法を実施する際に、発生する問題の一つに耐性の獲得がある。上皮成長因子受容体(EGFR)を標的とした分子標的治療に耐性を獲得した肺癌は、EGFRに二次的遺伝子変異を獲得したり、HGF-METなどEGFR以外のシグナル経路に依存することで耐性獲得することが報告され(Engelman JA et al.Science2007;316:1039-43)、癌細胞自身をターゲットとした分子標的治療の限界も想定されてきている。そこで癌細胞を支える微小環境をターゲットとした分子標的治療を開発し、“兵糧攻め”による癌治療戦略に着想するに至った。その候補として線維芽細胞に着目した。

組織の間質には正常線維芽細胞(Normal Fibroblast,以下NF)と呼ばれる紡錘型の細胞が存在し、臓器に特異的な細胞外マトリックス・成長因子・分化因子などを合成・分泌することで支持組織の構築の役割を担っている(Chang HY et al.Proc Natl Acad Sci USA.2002;99:12877-82)。線維芽細胞は臓器が損傷した際に動員・活性化され活性型線維芽細胞へと大きく表現形を変化させ、様々な分子を放出することで創傷治癒を誘導する。癌間質に存在する線維芽細胞は、この活性型線維芽細胞に類似しており、様々な分子を放出することで癌細胞に影響していると考えられ、癌間質線維芽細胞(Cancer Associated Fibroblast,以下CAF)と称される(Kalluri R et al.Natre

Review Cancer 2006;6:392-401)。CAFに関する研究は様々な固形癌にて実施されており、その発癌への関与、増殖への関与、転移への関与が証明されている(Bhowmick NA et al.Science 2004 ; 303 : 848-851, Orimo A et al.Cell 2005;121:335-348,)また、CAFの標的分子を制御することで癌の増殖を制御し得たとする報告(Trimboli AJ et al.Nature 2009;461:1084-91)も散見されるようになってきており、臨床応用の期待も高まっている。Fibroblast activation protein(FAP)陽性癌におけるCAFをターゲットとした臨床試験も実施されている(Scott AM et al.Clin Cancer Res 2003;9:1639-1647)。

子宮内膜癌におけるCAFの役割を示した報告はわずかであるが、Tanwar PS et al.(Cancer Res 2011;71:1584-96)はマウスを用いた実験で子宮内膜間質特異的に癌抑制遺伝子APCをノックアウトすることで上皮が癌化することを証明した。このことは子宮内膜においても上皮・間質の相互作用が発癌に重要な役割を果たしていること示しており、CAFをターゲットとした治療の可能性を示唆している。

2. 研究の目的

本研究は子宮内膜癌における癌間質線維芽細胞(CAF)の役割を解明し、CAFの責任因子をターゲットとする治療法の開発を目的としている。さらには治療抵抗性に関与しnicheと呼ばれる微小環境に依存する癌幹細胞におけるCAFの働きや転移巣におけるCAFの役割を解明することも視野に入れており、子宮内膜癌治療戦略に重要な意味を持つと考えられる。

3. 研究の方法

(1)子宮内膜癌の増殖・浸潤・転移に癌乾間質線維芽細胞(CAF)が関与していることを証明する

(2)子宮内膜癌幹細胞の維持に

癌乾漆線維芽細胞 (CAF) が関与していることを証明する

(3) 子宮内膜癌の増殖・浸潤・転移を制御する CAF の責任因子を同定する

(4) 手術検体からの正常線維芽細胞 (NF) および癌間質線維芽細胞 (CAF) の単離と培養系の確立

(5) 癌線維芽細胞による子宮内膜癌細胞株の増殖能・浸潤能・転移能の変化を評価する

(6) 子宮内膜癌幹細胞に対する癌線維芽細胞の影響を評価する

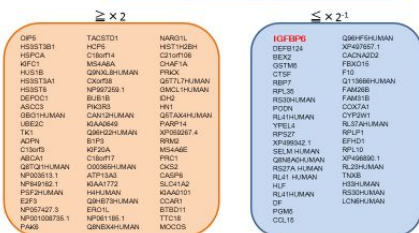
4. 研究成果

子宮内膜癌細胞の周囲に存在し、癌の生存、増殖を支持しているとされる癌間質線維芽細胞 (CAF) をターゲットとした治療戦略を確立すべく基礎的研究を行った。臨床検体の検討にて癌間質線維芽細胞において正常間質線維芽細胞よりも発現亢進のみられる 69 遺伝子と発現低下のみられる 42 遺伝子を同定した。その中で癌線維芽細胞において発現低下のみられる分泌型タンパク IGFBP6 に着目した。

Microarray Analysis

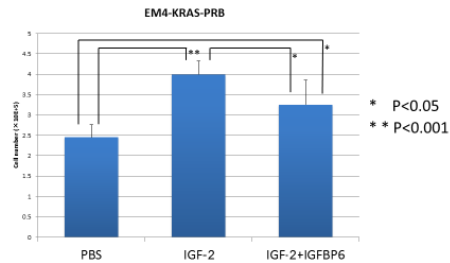
(TORAY, 3D-gene analysis, Human Oligo chip 25K)

CAF/NF	Patient	age	Histology
	A	46	Endometrioid G1
	B	38	Endometrioid G2
	C	43	Endometrioid G1

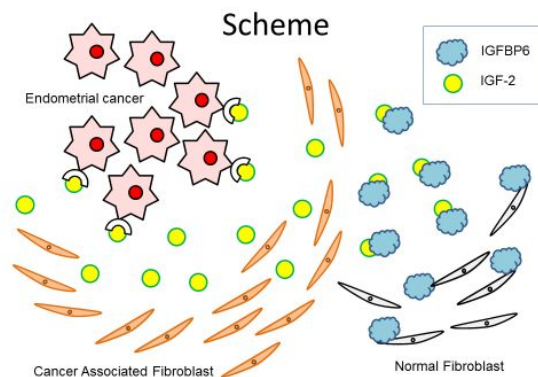


子宮内膜癌組織において IGF-2 の発現亢進しており、増殖に関与している可能性が報告されている。我々は細胞株を用いた in vitro 実験において子宮内膜癌細胞の増殖因子 IGF-2 依存性増殖が確認した。IGFBP6 は IGF-2 の抑制因子であり、その添加によって IGF-2 依存性増殖がキャンセルされることを証明した。

In vitro growth assay



これは癌線維芽細胞における IGFBP6 発現低下が癌生存に有利な微小環境を作っており、その発現誘導が新たながん治療ターゲットとして有効である可能性を示す結果であると考えられた。



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0件)

〔学会発表〕(計1件)

水本泰成「癌間質線維芽細胞における分泌型タンパク IGFBP6 の発現低下により、子宮内膜癌は IGF2 依存性増殖を獲得している」第 65 回日本産科婦人科学会学術講演会、2013 年 5 月 11 日、札幌

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計0件)

取得状況 (計0件)

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

水本 泰成 (MIZUMOTO Yasunari)

金沢大学、附属病院、助教

研究者番号：00420331

(2) 研究分担者

京 哲 (KYO Satoru)

島根大学、医学部、教授

研究者番号：50272969