

クールビズでお願いします。
(ネクタイの着用はお控え下さい。)

第16回

ホルモンと癌研究会

会期

平成27年 7月10日^金・11日^土

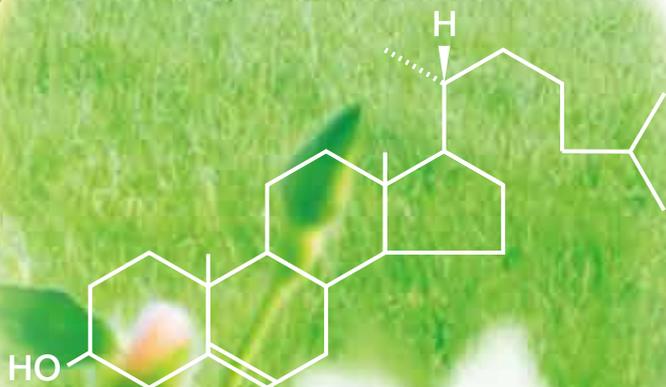
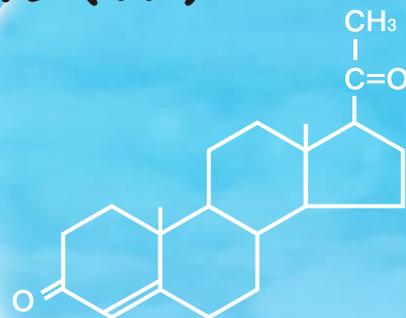
会場

朝日大学村上記念病院 西館ホール (1F)

〒500-8523 岐阜市橋本町3-23

会長

朝日大学 婦人科 藤本 次良



第16回 ホルモンと癌研究会

開催概要

【開催日】 平成27年7月10日（金）、11日（土）

【会場】 朝日大学 村上記念病院
岐阜市橋本町3-23

講演会： 西館ホール（西館1F）
7月10日 13：25から
7月11日 11：45まで

理事会： 講義室（東館4F）
7月10日 12：00から13：00

懇親会： サルーテ（東館1F）
7月10日 19：00から

【会長】 藤本 次良
朝日大学婦人科 教授

事務局

〒500-8523 岐阜市橋本町3-23
朝日大学 村上記念病院 婦人科
TEL：058-253-8001

ごあいさつ

平成27年7月10日（金）、11日（土）の2日間、第16回ホルモンと癌研究会を岐阜で開催させていただきます。ホルモンと癌研究会は、基礎医学、乳腺外科、泌尿器科、婦人科などの研究者が、主にホルモン依存性腫瘍性疾患を横断的に深慮し、進歩的な概念やそれに基づく新規治療などに寄与しています。近年、多くの「治療指針ガイドライン」が提供され、一見、世間では、臨床現場が大きく発展したかのような気になっているかも知れません。しかしながら、「治療指針ガイドライン」は現時点での「治療方針の落としどころ」であって、個々の患者やご家族にベストであるかどうかは不明です。したがって、臨床にかかわる研究者や医師は、すべての疾患に苦しむ皆様に、ベストな医療を提供するため、たゆまないトランスレーショナル・リサーチが不可欠であることは、あまりにも当然のことではあります。また、「治療指針ガイドライン」を超えようとしないう、とくに若い医師にアドバイスするためにも、本研究会を発信して行きたいと考えております。何卒、よろしくご支援の程、よろしくお願ひ致します。

会場である「朝日大学 村上記念病院」は、JR岐阜駅より西向きに線路に沿い、徒歩で数分のところで、アクセスは便利です。皆様、お気軽に、ご参加くださいますよう、ご案内申し上げます。

第16回ホルモンと癌研究会

会 長 藤本 次良

朝日大学婦人科 教授

研究会参加に関するお知らせ

1. クールビズでお願いします。(ネクタイ着用はお控え下さい。)

2. 研究会参加受付

朝日大学 村上記念病院 西館ホール(1F)で行います。

7月10日(金) 11:30～18:45

7月11日(土) 8:30～11:45

3. 研究会参加費

6,000円

学部および大学院修士課程に在籍されている方は、参加料を無料と致します。

該当される方は、在籍を証明できる学生証等を受付で提示して下さい。

領収書兼用の名札をお渡しします。

所属、氏名をご記入の上、本研究会中、ご着用下さい。

4. 研究会年会費

当日、「ホルモンと癌研究会」への入会および年会費納入について案内しております。

入会金:なし

年会費:3,000円

講演発表に関するお知らせ

1. 座長を担当される先生は、セッション開始前に座長席にお越し下さい。

2. 講演時間

ワークショップ:発表 15分、質疑応答5分

セミナー講演:発表 50分、質疑応答10分

3. スライドは汎用されているPowerPointで作成し、USBメモリーまたはCD-Rに記録して、お持ちください。また、ご自身のPCをお持ちいただいても結構です。PC接続端子が必要な場合は、必ずご持参下さい。

4. スライドの受け付けは、発表の30分前までに済ませ、動作確認をして下さい。

会場案内



開催日：平成27年7月10日（金）～11日（土）

会 場：朝日大学 村上記念病院 西館ホール(1F)

会 長：朝日大学婦人科 藤本次良

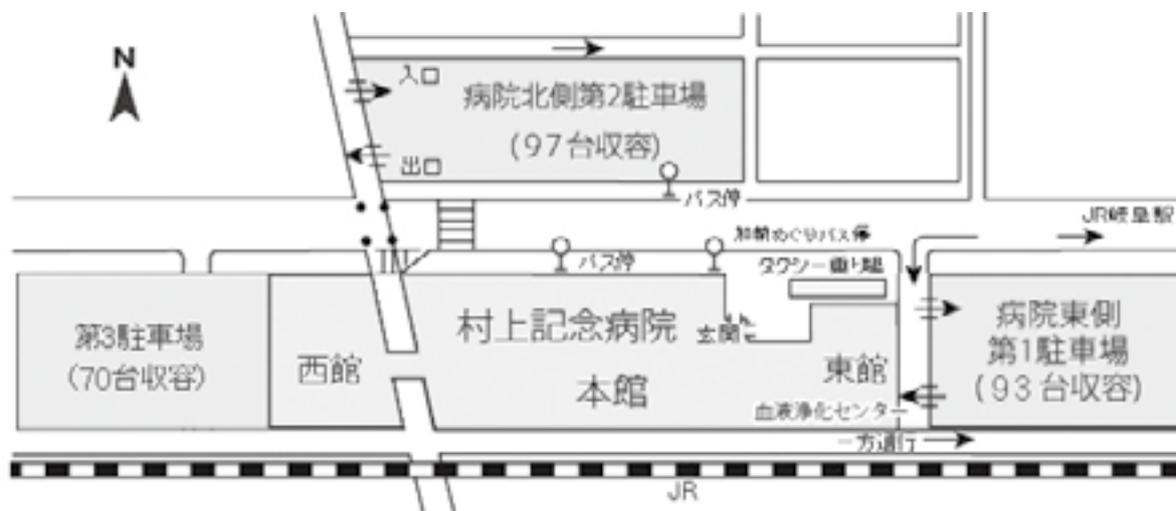
事務局：〒500-8523 岐阜市橋本町3-23

朝日大学 村上記念病院 婦人科

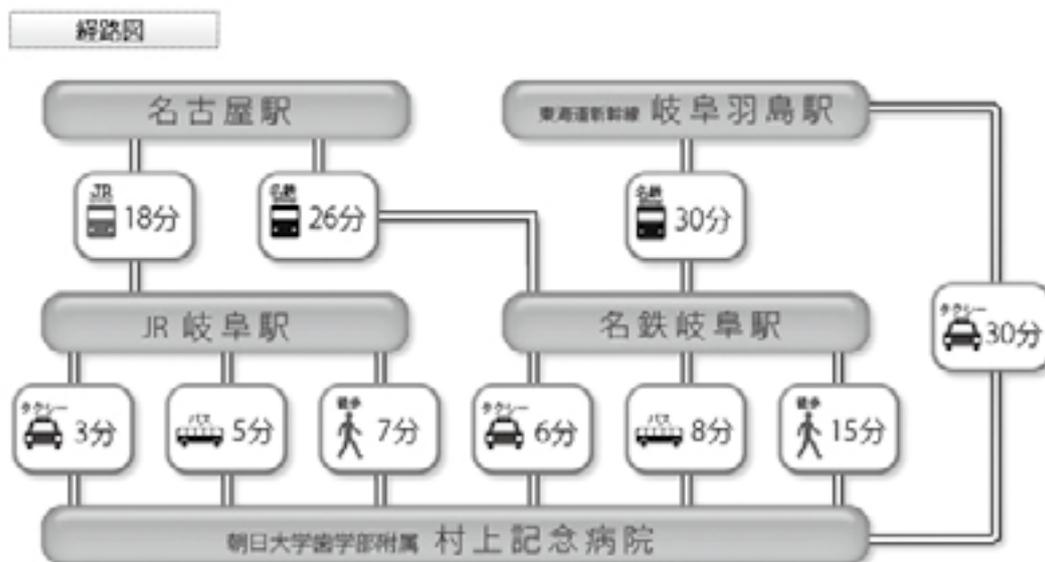
TEL：058-253-8001

E-mail：hormtcan@murakami.asahi-u.ac.jp

駐車場案内



交通アクセス



タイムテーブル

	7月10日(金)	7月11日(土)
8:00		8:30 受付開始
9:00		9:00~10:00 トピックス・セミナーⅠ
10:00		10:00~11:00 トピックス・セミナーⅡ
11:00	11:30 受付開始	11:00~11:40 ワークショップⅣ 前立腺癌
12:00	12:00~13:00 理事会	11:40~11:45 閉会の辞
13:00	13:25~13:30 開会の辞 13:30~13:45 総会	
14:00	13:50~15:10 ワークショップⅠ 乳癌Ⅰ	
15:00	15:10~16:30 ワークショップⅡ 乳癌Ⅱ	
16:00	15分休憩	
17:00	16:45~17:45 ワークショップⅢ 婦人科	
18:00	17:45~18:45 イブニング・セミナー	
19:00	19:00 懇親会 サルーテ	

【7月10日(金曜日)】

13:25 開会の辞

第16回 ホルモンと癌研究会 会長 藤本次良

13:50 ワークショップⅠ 乳癌1

座長 野口 眞三郎(大阪大学大学院医学系研究科・乳腺・内分泌外科学)

WS-1 「乳がん細胞におけるタモキシフェン耐性に関わる遺伝子の
shRNAライブラリを用いた機能的スクリーニング」
奥村俊之(埼玉医科大学ゲノム医学研究センター遺伝子情報制御部門/
順天堂大学医学部産婦人科学教室)

WS-2 「乳癌微小環境における癌と脂肪細胞の相互作用に関与するLCN2の役割」
櫻井美奈子(東北大学大学院 医学系研究科 病理診断学分野)

WS-3 「Luminal A-like 小葉癌と乳管癌における腫瘍局所の
エストロゲン濃度およびエストロゲン誘導遺伝子における比較」
高木まゆ(東北大学大学院 医学系研究科 腫瘍外科学分野)

WS-4 「エストロゲンによる乳癌幹細胞の制御と
内分泌療法抵抗性に関する基礎的研究」
紅林淳一(川崎医科大学 乳腺甲状腺外科学)

15:10 ワークショップⅡ 乳癌2

座長 紅林 淳一(川崎医科大学 乳腺甲状腺外科)

WS-5 「ESR1遺伝子座近傍の非コードRNA群が、ER陽性乳癌細胞の
内分泌療法耐性獲得に関連している」
藤原沙織(熊本大学大学院乳腺・内分泌外科/
熊本大学発生医学研究所細胞医学)

WS-6 「エストロゲン長期枯渇は乳がん細胞内PP2Aを減少させる」
林孝典(藤田保健衛生大学 医学部 生化学講座)

WS-7 「エストロゲン受容体陽性乳癌における
チミジル酸合成酵素の発現意義」
高木清司(東北大学 大学院医学系研究科)

WS-8 「乳癌の化学療法効果におけるエストロゲンレセプター
蛋白の発現と活性による評価の検討」
徳田恵美(東北大学医学系研究科 分子機能解析学分野/
順天堂大学順天堂医院 乳腺内分泌外科、)

16:45 ワークショップⅢ 婦人科

座 長 生水 真紀夫 (千葉大学大学院医学研究院 生殖機能病態学)

WS-9 「当科における若年子宮頸癌・卵巣癌サバイバーに対する
ホルモン補充療法の検討」

川島英理子 (岐阜大学医学部産科婦人科学)

WS-10 「閉経後の卵巣粘液性腫瘍では血中プロゲステロン値が上昇する」

松岡歩 (千葉大学婦人科)

WS-11 「子宮内膜癌における 17β -Hydroxysteroid Dehydrogenase type2の
発現に対するアンドロゲンの影響」

橋本千明 (東北大学病院 産婦人科)

17:45 イブニング・セミナー

【共催】武田薬品工業株式会社

座 長 藤本 次良 (朝日大学婦人科)

『チョコレート嚢胞の癌化を見逃さないコツ』

小林浩 (奈良県立医科大学産婦人科)

〈懇親会〉 19:00～

【7月11日(土曜日)】

9:00 トピックス・セミナーI (前立腺癌)

【共催】 アストラゼネカ株式会社
ヤンセンファーマ株式会社

座 長 市川 智彦 (千葉大学大学院医学研究科 泌尿器科学)

『前立腺癌に対するホルモン療法：

Intracrinologyからみた前立腺癌のバイオロジー』

鈴木和浩 (群馬大学大学院医学系研究科泌尿器科)

10:00 トピックス・セミナーII (乳癌)

【共催】 中外製薬株式会社

座 長 岩瀬 弘敬 (熊本大学医学部 乳腺・内分泌外科)

『乳癌における遺伝子異常とその臨床的意義について』

山本豊¹⁾、指宿睦子²⁾、末田愛子¹⁾、竹下卓志¹⁾、岩瀬弘敬¹⁾

¹⁾ 熊本大学大学院生命科学研究部 乳腺・内分泌外科学講座

²⁾ 熊本大学医学部附属病院 乳癌分子標的治療学講座

11:00 ワークショップIV 前立腺癌

座 長 市川 智彦 (千葉大学大学院医学研究院 泌尿器科学)

WS-12 「前立腺癌におけるマクロファージARの役割」

泉浩二 (金沢大学大学院医学系研究科集学的治療学 (泌尿器科))

WS-13 「脂質・糖代謝と前立腺癌増殖機構」

関根芳岳 (群馬大学大学院医学系研究科泌尿器科学)

11:40 閉会の辞

第17回 ホルモンと癌研究会 会長

◆ ◇ M E M O ◇ ◆

第16回
ホルモンと癌研究会

抄 録

イブニングセミナー
トピックスセミナーⅠ
トピックスセミナーⅡ

チョコレート嚢胞の癌化を見逃さないコツ

奈良県立医科大学産婦人科

小林 浩

【抄 録】

子宮内膜症は正所子宮内膜類似組織が異所性に発生し、月経のたびに出血することを特徴とするホルモン依存性の増殖性疾患である。子宮内膜症性嚢胞の癌化は0.72%であり、明細胞腺癌と類内膜腺癌が多い。卵巣癌の中で、漿液性腺癌は短期間で癌化するが、漿液性腺癌以外の卵巣癌は癌化するのに時間がかかるため、子宮内膜症の癌化を見逃さないコツを講演する。

〈子宮内膜症の癌化を見逃さない臨床的なコツ〉

1. 3～6か月ごとに嚢胞のサイズを測定する。
 2. 嚢胞が増大したら高次医療機関に紹介する。
 3. 超音波診断で嚢胞内容液が黒くなったら紹介する。
 4. 隆起性病変があれば高次医療機関に紹介する。2 cmを超えたら要注意。
 5. サイズにかかわらず隆起性病変が出現すれば造影MRIを撮る。
 6. 隆起性病変が嚢胞の腹側にあるときは高次医療機関に紹介する。
 7. 経膈超音波プローブで振動を与えると、新鮮な凝血塊の場合は表面に波動が見える。
 8. CA125は月経期には測定しない。
 9. 癌化してもCA125が上昇しない場合がある。
1. 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2011 の CQ 214 「良性腫瘍と考えられる卵巣嚢胞の鑑別診断と管理は？」の中で、手術をしない場合は、最初は月経周期を考慮して、1～3か月後、以後3～6か月毎に経過観察を行う、となっている。子宮内膜症をどのくらいの間隔で経過観察すれば癌化を見逃さないのかに関するエビデンスはないが、常識的に3～6か月毎に経過観察を行っている。
2. 多くの症例は癌化を疑った時には嚢胞が増大していたが、サイズの変化がほとんど見られずに、嚢胞内に隆起性病変が認められ、手術により癌化を確認した例もある。6 cm以上で癌化の頻度は高くなるが、それ以下で癌化しないという保証はない。
3. 超音波診断で嚢胞内容液が黒くなるという事は、チョコレート嚢胞に特徴的なドロドロ感が消失し、漿液性の液体に変化することを意味する。おそらく、癌細胞から漿液性の浸出

液が分泌されることにより希釈される可能性があるのではないかと考えている。

4、5. チョコレート嚢胞では高頻度に凝血塊を認めることがあり、癌化による隆起性病変かどうか迷うことがある。現時点では造影MRIにより造影効果があれば癌と判断し手術を勧めているが、拡散強調画像やADC (apparent diffusion coefficient) マップを用いて鑑別することも多くなった。

6. チョコレート嚢胞で見られる凝血塊は患者の尾側に認められることが多いのに対して、癌は嚢胞壁のあらゆる場所から発生する。したがって、嚢胞壁の患者腹側から隆起性病変が発生してきたときは癌化を疑う必要がある。

7. チョコレート嚢胞で見られる凝血塊は通常は2 cm以下のことが多いが、時にそれ以上の凝血塊を形成することがある。新鮮な凝血塊の場合は経膈超音波プローブで振動を与えると、表面に波動が見えることがある。癌の場合には波動は見えないことがほとんどである。

8. 子宮内膜症の経過観察にはCA125を測定することが多い。しかし、月経時には非癌でも上昇することが多く、時に500 IU/ml以上を示すこともある。したがって、月経期にCA125を測定することは患者のみならず医療者にとってもQOLを落とすことになる。

9. 癌化しても20~30%の患者はCA125が上昇しない場合があるため、マーカーのみ過信してはいけない。

〈子宮内膜症の癌化の早期発見法〉

子宮内膜症組織は月経周期に一致して長年出血を繰り返すため、特に嚢胞内へは溶血の貯留が認められる。赤血球が破壊されるとヘモグロビンが遊離し、ヘムとグロビンに分解され、ヘムは次に示す自動酸化によりメトヘモグロビン (Hb- Fe³⁺) になる。Hb-Fe²⁺ + O₂ ⇌ Hb-Fe²⁺-O₂ → Hb- Fe³⁺ + O₂.- 一方、鉄はフェントン反応により活性酸素 (ROS) を産生する。Fe²⁺ + H₂O₂ → Fe³⁺ + OH⁻ + OH[·] この両者により、過剰なROS (O₂.-とOH[·]) による酸化ストレス状態にさらされる。その結果、遺伝子DNAの重要な塩基の一つであるグアニンが8-OHdGに変化するなどDNA障害が惹起され、子宮内膜症組織はすでに多くの遺伝子変異 (一塩基変異)、遺伝子増幅・欠失、あるいはエピジェネティクスの変化が起こっている。その結果、ほとんどの子宮内膜症細胞は死滅すると考えられる。ところが、このような過酷な環境下でも転写因子HNF-1betaを過剰発現させ、解毒・抗酸化を促進し、細胞死から免れようとする細胞集団が出現する。持続する酸化ストレス環境下で、本来死滅すべき内膜症細胞のなかのごく少数のポピュレーションが抗酸化ストレス機構を獲得した結果、細胞周期停止中にDNA切断やクロマチン再構築不全をもたらし、遺伝子変異の蓄積が重なり、遺伝的不安定性が亢進し発癌すると考えている。

そこで、子宮内膜症と子宮内膜症関連卵巣癌における嚢胞液中の鉄濃度に着目し、癌・非癌の早期発見法を確立した。子宮内膜症と子宮内膜症関連卵巣癌における嚢胞液中の総鉄濃度(mg/l)、ヘム鉄濃度(mg/l)、遊離鉄濃度(mg/l)はそれぞれ296.0±211.1 vs.

45.0±42.0、338.2±205.8 vs. 71.4±67.0、21.3±18.4 vs. 5.8±1.8であり、嚢胞内容液のほとんどはヘム鉄であり、子宮内膜症関連卵巣癌が著明に低下していることが判明した。術後に鉄濃度を測定することにより、感度91%、特異度100%、陽性的中率100%、陰性的中率97.3%で癌と非癌を鑑別可能であった。次に、非侵襲的鉄成分測定のために、術前MRI撮影時にMRスペクトロスコピーを同時撮像することにより術前R2値を算出した。その結果、子宮内膜症と子宮内膜症関連卵巣癌におけるR2値は26.5±12.3 vs. 8.5±4.8と感度86%、特異度97%、陽性的中率92%、陰性的中率95%で両者を鑑別することができた。また、嚢胞内容液の吸光スペクトルを計測することにより、特異的波長620 nmと波長580 nmの吸光度及び散乱光を測定することにより、子宮内膜症ではメトヘムが有意、子宮内膜症関連卵巣癌はオキシヘムが有意なヘモグロビン種であった。したがって波長620 nm/580 nm比を計測することにより、陽性的中率100%で癌・非癌を鑑別できた。この結果を基に現在、経膈近赤外プローブの開発を行っているところである。

略 歴

- 1980年 浜松医科大学医学部卒業
- 1980年 浜松医科大学医学部附属病院（産科婦人科）
- 1982年 浜松医科大学医学部附属病院産科婦人科医員
- 1985年 浜松医科大学医学部附属病院産科婦人科助手
- 1989年 ドイツミュンヘン科学技術大学留学
- 1996年 浜松医科大学医学部附属病院産科婦人科講師
- 2003年 浜松医科大学医学部産科婦人科助教授
- 2005年 奈良県立医科大学産婦人科教授(現在に至る)

日本病態プロテアーゼ学会理事長、日本婦人科腫瘍学会理事、日本産婦人科・新生児血液学会理事、近畿産科婦人科学会理事、NPO法人日本HBOCコンソーシアム理事、日本産科婦人科学会専門医、婦人科腫瘍専門医

◆ ◇ M E M O ◇ ◆

前立腺癌に対するホルモン療法：

Intracrinologyからみた前立腺癌のバイオロジー

群馬大学大学院医学系研究科泌尿器科

鈴木和浩

【抄 録】

アンドロゲン依存性をもつ前立腺癌に対して、アンドロゲン除去療法 (androgen deprivation therapy, ADT) は進行期では第一選択として、限局性および局所浸潤性病期でも放射線療法との併用、あるいは、根治療法が適応とならない症例などで広く施行される。精巣性アンドロゲンと副腎性アンドロゲンの両者を制御することが、初期ホルモン療法から再燃後の治療にいたるまで重要となる。前立腺癌組織では低活性ではあるが多量に血液中に存在する副腎性アンドロゲンを活性型アンドロゲンに変換する酵素群が存在し、前立腺癌の去勢抵抗性獲得メカニズムとして重要な役割を果たしている。2014年には、CYP-17を阻害するアビラテロンが使用可能となり、精巣、副腎、前立腺組織内でのアンドロゲン合成を強力に抑制できるようになった。さらに、アンドロゲン受容体シグナル伝達阻害剤としてエンザルタミドも上市され、前立腺癌のホルモン療法は初期治療から去勢抵抗性にいたるまで長期に施行されることとなった。一方、ホルモン療法の限界も分かってきており、適切な時期にドセタキセルやカバジタキセルなどを導入することなども求められている。セミナーでは、組織内内分泌、intracrinologyからみた前立腺癌のバイオロジーを概説し、去勢抵抗性前立腺癌に対する治療のトピックスを紹介する。

略 歴

氏名:鈴木 和浩(すずき かずひろ)

生年月日:昭和38年10月2日

学歴・職歴

昭和57年3月:群馬県立前橋高等学校卒業

昭和63年3月:群馬大学医学部卒業

昭和63年6月:群馬大学泌尿器科入局:研修医

平成5年4月:群馬大学医学部大学院入学

平成8年3月:同大学院修了

平成9年6月:群馬大学泌尿器科助手

平成9年8月-11年8月 オハイオ州立大学研究員(Michael Caligiuri研究室)

平成12年1月 群馬大学医学部泌尿器科講師

平成13年3月 同助教授

平成16年4月 群馬大学大学院医学系研究科泌尿器科学教授

同 人工腎臓センター長

平成21年6月 重粒子線医学推進機構重粒子線医学研究センター・医学センター教授(兼任)

専門分野

泌尿器科腫瘍

主な所属学会と役職

日本泌尿器科学会 理事、代議員、専門医、指導医

日本癌治療学会 代議員

日本がん検診・診断学会 理事

日本内分泌学会 代議員

日本アンドロロジー学会 理事、評議員

日本ステロイドホルモン学会 評議員

ホルモンと癌研究会 理事

乳癌における遺伝子異常とその臨床的意義について

山本豊¹⁾、指宿睦子²⁾、末田愛子¹⁾、竹下卓志¹⁾、岩瀬弘敬¹⁾

¹⁾ 熊本大学大学院生命科学研究部 乳腺・内分泌外科学講座

²⁾ 熊本大学医学部附属病院 乳癌分子標的治療学講座

【抄 録】

癌は遺伝子異常に基づく疾患であり、乳癌においても細胞分裂や生存、分化、細胞死、細胞浸潤、血管新生等の癌化や癌の生存、進展に重要な遺伝子に種々の異常があることが知られている。

これらの遺伝子異常については種々の悪性腫瘍において広く検討されている。また、これらの遺伝子異常を知ることは癌の発生、進展を理解する上で重要であるのみならず、癌に対する治療方針あるいは治療開発上でも極めて重要である。当科では、以前より乳癌における遺伝子異常を含む種々の生物学的因子の発現解析を通じて、マーカーとしての臨床的意義の検討を行ってきた。本セッションの前半では、乳癌の临床上、重要と考えられている遺伝子異常のうち、最近特に注目されている3つの遺伝子異常 (PIK3CA、ESR1、BRCAness) について当科での検討内容を含め概説したい。

また、近年の進歩としては、PIK3CAやTP53など以前より知られている遺伝子異常に加え、癌ゲノムアトラスなどによる次世代シーケンサーを用いた乳癌の遺伝子解析により、乳癌においても網羅的に様々な遺伝子異常 (点変異、挿入/欠失、コピー数異常、再配列、転座、重複など) が明らかとなった。しかしながら、治療標的となりえる遺伝子異常は少なく、かつ、その頻度も10%以下であり、以前のような単一の治療法による乳癌全体の新規治療開発は困難な状況である。転移乳癌においても遺伝子異常に基づく分子標的治療の臨床試験が行われているが、その効果は現状では限定的である。本セッションの後半では、今後の乳癌における遺伝子異常に基づく個別化治療の現状とその問題点および今後の方向性についても述べたい。

略 歴

氏名:山本 豊 (やまもと ゆたか) 50歳

平成 3年 3月31日 宮崎医科大学医学部医学科卒業
平成 3年 6月 1日 東京都立駒込病院外科レジデント
平成 8年 4月 1日 東京都立駒込病院病理科医員
平成 9年 6月 1日 米国Roswell Park癌研究所, 分子免疫部門、リサーチフェロー
平成10年 6月 1日 国民健康保険 蘇陽病院 外科医員
平成11年 7月 1日 社会保険 天草中央総合病院 外科医員
平成12年 7月 1日 熊本大学医学部附属病院 第二外科 医員
平成17年 9月 1日 熊本大学医学部附属病院 乳腺・内分泌外科 助手
平成20年10月 1日 熊本大学医学部附属病院 乳腺・内分泌外科 診療講師
平成24年 4月 2日 熊本大学医学部附属病院 乳癌分子標的治療学寄附講座 特任准教授
平成27年 4月 1日 熊本大学大学院生命科学研究部
乳腺・内分泌外科学講座 准教授
現在に至る

免 許 : 平成 3年 5月 医師免許取得 (医籍 342829)
平成18年 2月8日 医学博士 (熊本大学大学院乙博医第892号)

資格等 : 平成14年 日本外科学会専門医 (1904482)
平成16年 日本臨床腫瘍学会暫定指導医 (03374)
平成17年 乳腺専門医 (日本乳癌学会) (0519)
平成18年 日本外科学会指導医
平成24年 日本がん治療認定医
平成26年 乳腺指導医 (日本乳癌学会)

所属学会 : 日本外科学会、日本乳癌学会、日本癌学会、日本癌治療学会、
日本臨床腫瘍学会、日本消化器外科学会、日本甲状腺外科学会、
日本内分泌外科学会、日本家族性腫瘍研究会、
American Association for Cancer Research、American Society of Clinical Oncology

役 職 : 日本乳癌学会評議員 (平成16年～)
日本乳癌学会薬物療法ガイドライン作成小委員会委員 (平成21年～)
日本外科学会専門医試験問題作成委員 (平成22年～24年)
日本乳癌学会専門医筆記試験問題作成委員 (平成23年～)
日本臨床腫瘍学会評議員 (平成25年～)
Japan Breast Cancer Research Group理事 (平成26年～)
日本乳癌学会規約委員 (平成26年～)

◆ ◇ M E M O ◇ ◆

第16回 ホルモンと癌研究会

抄 録

ワークショップ

乳 癌 1 : WS-1~4

乳 癌 2 : WS-5~8

婦 人 科 : WS-9~11

前立腺癌 : WS-12~13

「乳がん細胞におけるタモキシフェン耐性に関わる遺伝子のshRNAライブラリを用いた機能的スクリーニング」

奥村俊之^{1,2)}、池田和博¹⁾、宮崎利明¹⁾、氏平崇文^{1,2)}、山賀亮之介^{1,3)}、佐藤航¹⁾、堀江公仁子¹⁾、岡本康司⁴⁾、竹田省²⁾、井上聡^{1,3)}

¹⁾ 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター遺伝子情報制御部門、²⁾ 順天堂大学医学部産婦人科学教室、³⁾ 東京大学大学院医学系研究科抗加齢医学講座、⁴⁾ 国立がん研究センター研究所分子標的研究グループがん分子制御解析分野

乳がんの罹患数は女性のがんの第1位を占め、近年その割合も増加している。乳がんのうちホルモン依存性のものは2/3以上であり、タモキシフェンなどのホルモン療法が行われている。しかし、その治療中に耐性を獲得し難治性となるがんが数多く存在することが問題となっている。今回、我々は乳がん細胞株MCF7においてレンチウイルスで作成されたshRNAライブラリによる機能スクリーニングを行った。ライブラリ感染後、4-ヒドロキシタモキシフェン(OHT)存在下で耐性を獲得した細胞における、導入されたshRNA量をマイクロアレイ法により定量することで、OHTに対する治療抵抗性獲得を制御すると想定される遺伝子を探索した。その中から、抵抗性獲得と感受性獲得に関与する可能性がある遺伝子群をリスト化した。公共データベースにおける乳がんでの発現量と予後の相関をもとに候補遺伝子をさらに絞りこんだところ、治療抵抗性獲得に関与する候補として酸化的リン酸化関連遺伝子、DNA修復関連遺伝子、プロテアソーム関連遺伝子、細胞膜発現蛋白関連遺伝子などが抽出された。一方で、治療感受性獲得に関与する候補として、ケモカイン関連遺伝子、GABA関連遺伝子、がん胎児性抗原ファミリー遺伝子、フォスフォジエステラーゼファミリー遺伝子などが抽出された。治療抵抗性獲得に関与する複数の候補遺伝子について親株のMCF7に比べ、タモキシフェン耐性乳がん細胞株(OHTR)で発現が上昇していることをRNAレベルで確認した。それら遺伝子に対するsiRNAを乳がん細胞に導入し、細胞増殖能が低下することを示した。以上より、shRNAライブラリを用いた機能的スクリーニングは、乳がんのホルモン治療薬耐性に関わる遺伝子の探索・同定と解析に有用であることが示唆された。

「乳癌微小環境における癌と脂肪細胞の相互作用に関するLCN2の役割」

櫻井美奈子¹⁾、河原由依¹⁾、三木康宏¹⁾、高木清司³⁾、鈴木貴³⁾、石田孝宜⁴⁾、
大内憲明⁴⁾、笹野公伸¹⁾

¹⁾ 東北大学大学院 医学系研究科 病理診断学分野、²⁾ 災害産婦人科学分野、³⁾ 病理検査学分野、⁴⁾ 乳腺外科学分野

脂肪細胞は乳房組織全体の構成/機能において不可欠な役割を担っており、癌細胞との相互作用が報告されているが、その詳しい作用機序は不明である。我々は、マイクロアレイ解析よりヒト初代脂肪細胞と共培養を行った乳癌細胞においてLipocalin-2 (LCN2) の発現が有意に高値 (4.75-fold) を示すことを初めて示した。そこで本研究では、乳癌微小環境におけるLCN2の発現意義について精査することを目的に以下の検討を行った。

始めに、MCF-7 (ER+)、MDA-MB-231 (ER-)、及びMDA-MB-468 (ER-) を用い、脂肪細胞により誘導されたLCN2のノックダウンを行ったところ、脂肪細胞との共培養によって亢進したがん細胞の増殖能、遊走能、及び浸潤能が有意に抑制された。次に乳癌におけるLCN2の発現意義を明らかにするため、150症例の乳癌組織を対象としその発現動態を免疫組織化学的に検討したところER α と有意な逆相関が認められ、Ki-67標識率や組織型とは有意な正相関が認められた。

更にIn vitroでLCN2の発現誘導に関与するSTAT1及び、NF- κ Bサブユニットであるp65(RELA)が、脂肪細胞の刺激を受けた癌細胞で同様に発現上昇することが認められた。また、これらの因子をノックダウンするとLCN2の発現低下が認められることから、乳癌細胞と脂肪細胞の相互作用にこれらの誘導因子を介したLCN2の発現制御が関与していることが考えられた。

また、癌細胞と共培養を行った脂肪細胞を対象とし、サイトカインアレイを行ったところ、種々のアディポサイトカインの中でLCN2のタンパク発現が有意に増加することが認められた。以上より乳癌において、癌周辺脂肪細胞から直接、又はParacrine作用により分泌された炎症性サイトカインのシグナル経路を介して癌細胞でLCN2は過剰発現し、癌の進展過程に密接に関与している可能性が考えられた。

「Luminal A-like 小葉癌と乳管癌における腫瘍局所の エストロゲン濃度およびエストロゲン誘導遺伝子における比較」

高木まゆ¹⁾、三木康宏²⁾、宮下穰¹⁾、鈴木昭彦¹⁾、多田寛¹⁾、渡部剛¹⁾、原田成美¹⁾、
佐藤章子¹⁾、佐藤千穂¹⁾、平川久³⁾、雷哲明⁴⁾、石田孝宣¹⁾、大内憲明¹⁾、笹野公伸²⁾

¹⁾ 東北大学大学院医学系研究科 腫瘍外科学分野、²⁾ 東北大学大学院医学系研究科 病理診断学分野、³⁾ 東北公済病院、⁴⁾ 博愛会相良病院

【背景】 浸潤性小葉癌(Invasive lobular carcinoma:ILC)は浸潤性乳管癌(Invasive ductal carcinoma:IDC)に次ぐ頻度で全乳癌の5-7%を占めるが、生物学特徴は明らかではない。現在乳癌治療は基本的にIDCに対する研究に基づいており、4種類のサブタイプ別にオーダーメイド医療が行われている。ILCはLuminal-A like に分類されることが多く、同じサブタイプのIDCと同様ホルモン療法が行われている。しかしILCのホルモン環境に関する研究は極めて少なく、不明なことが多い。以前に我々はluminal A-likeの小葉癌と乳管癌についてそのエストロゲン合成酵素について比較を行い、酵素の発現が異なることを報告した。今回我々は腫瘍組織中の微量エストロゲン濃度を測定し、更にはエストロゲン誘導遺伝子に関して解析を行うことで、小葉癌のホルモン環境を明らかにし、IDCと同様に扱われているILCに対しても、その生物学的特徴による独自の治療戦略を立てる礎とした。

【目的】 ILCの多くを占めるLuminal A-likeについてILCとIDCの2郡間で、局所エストロゲン濃度およびエストロゲン誘導遺伝子発現を比較し、そのエストロゲンホルモン環境を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】 Luminal A-like ILC:5例とLuminal A-like IDC:8例を対象とし、高速液体クロマトグラフ2重収束型質量分析計を用いて、腫瘍組織中の微量濃度のエストロゲン(Estrone:E1,Estradiol:E2)を測定比較した。さらに2郡間のエストロゲン誘導遺伝子群についてPCR解析を行った。

【結果】 Luminal A-like ILCではLuminal A-like IDCと異なり、腫瘍組織中のエストロゲン濃度はLuminal A-like ILCにて概ね低値で、エストロゲン誘導遺伝子も発現が抑えられている傾向を認めた。

【考察】 Luminal A-like ILCでは代謝酵素により、腫瘍局所のエストロゲン濃度は抑制されている可能性が考えられた。また、エストロゲン誘導遺伝子においても、その発現が抑制されている傾向を認めた。以上のことはILCにおけるエストロゲン作用を知る上で重要であり、ILCにおけるホルモン治療の薬剤選択に今後重要になると考えられる。

ILCとIDCで乳癌サブタイプをそろえた上でのエストロゲン濃度の測定およびその誘導遺伝子に関する比較検討は本研究が初めてである。

「エストロゲンによる乳癌幹細胞の制御と 内分泌療法抵抗性に関する基礎的研究」

紅林淳一¹⁾、小池良和¹⁾、太田裕介¹⁾、山下哲正¹⁾、鹿股直樹²⁾

¹⁾ 川崎医科大学 乳腺甲状腺外科学 ²⁾ 川崎医科大学 病理学2

乳癌はホルモン依存性腫瘍の一つに数えられ、発生・進展にエストロゲンが大きな役割を果たしている。このエストロゲン依存性を逆手にとったのが乳癌内分泌療法である。乳癌内分泌療法は、約2/3の乳癌症例で有効であるが、多くの症例は抵抗性を獲得し、臨床の場において大きな問題となっている。内分泌療法抵抗性発生のメカニズム解明をめざした基礎及び臨床研究が長年行われてきているが、未だ不明な点が多い。

我々は、「エストロゲンによる癌幹細胞(cancer stem cells, CSC)の制御機構の破綻が、内分泌療法抵抗性発生の一因となっている」との仮説を立てた。そこで、エストロゲン高感受性乳癌細胞株MCF-7と低感受性KPL-1細胞株において、CD44/CD24/EpCAM細胞表面マーカーによりCSCとnon-CSCに分離した後、エストロゲン添加により発現が亢進する遺伝子及び低下する遺伝子を網羅的にmRNA発現マイクロアレイを用い解析し、パラクリン機構を介してCSCの制御に関わることが予想される複数の遺伝子を同定した。候補遺伝子として、epidermal growth factor receptorのリガンドであるamphiregulinとbetacellulin及びchemokineの一つCXCL-12が抽出された。これら3候補遺伝子は、エストロゲンによる発現の増加や細胞増殖促進効果と良く相関したが、残念ながらCSCの制御とは全く相関しなかった。

同時期に、「幹細胞制御機構の要となるHedgehogシグナル伝達経路のeffectorであるGli1が、エストロゲン依存性乳癌細胞のエストロゲンによるCSC制御において重要な役割を果たしている」との研究結果が他のグループから報告された。前述のマイクロアレイを用いた解析やその後行った定量RT-PCRによる検討において、Gli1がエストロゲンによりnon-canonical pathwayを介して発現が促進されることが確認された。また、non-canonical Hedgehogシグナル伝達阻害薬GANT61がエストロゲンによるGli1の発現やCSC増加作用を阻害することが確認された。本仮説の更なる検証と内分泌療法抵抗性発生との関連の探索的研究を継続している。

「ESR1遺伝子座近傍の非コードRNA群が、ER陽性乳癌細胞の内分泌療法耐性獲得に関連している」

藤原沙織^{1,2)}、冨田さおり^{1,2)}、モハメド・オサマ・アブダラ²⁾、斉藤典子²⁾、
岩瀬弘敬¹⁾、中尾光善²⁾

¹⁾ 熊本大学大学院乳腺・内分泌外科、²⁾ 熊本大学発生医学研究所細胞医学

内分泌療法はエストロゲン受容体(ER)陽性乳癌患者に対する有効な治療法であるが、エストロゲン枯渇療法を長期間継続すると耐性を来す。我々は、MCF7をエストロゲン枯渇下で長期培養した内分泌療法耐性獲得のモデル細胞LTED(long term estrogen deprivation)を用いて、この耐性機序の解明を試みた。

LTED細胞ではER発現が亢進しており、このER過剰発現はLTEDの増殖に必須であった。RNAの転写状態をRNAシーケンスで解析すると、LTEDではER遺伝子(ESR1)のコード領域だけでなく、ESR1遺伝子座とその近傍の非コード領域からのRNAも転写が亢進していた。FISH(Fluorescence in situ hybridization)法で調べると、LTEDで転写が亢進するこの非コードRNAはESR1遺伝子を取り囲み、核内で塊のように存在していることがわかった。我々はこの新規の非コードRNAを、Eleanors(ESR1 locus enhancing and activating noncoding RNAs)と名付けた。EleanorsはsiRNAや発現抑制薬(レスベラトロール)で抑制すると、LTEDでのESR1mRNAレベルが低下し、また細胞増殖が抑制された。

これらのことよりESR1遺伝子座付近から作られる非コードRNAは、ER陽性乳癌細胞がエストロゲン枯渇下に適応するために重要であることが分かり、非コードRNAを介した乳癌の内分泌療法耐性の機序の存在が明らかとなった。今後、Eleanorsは内分泌療法耐性の予測や治療ターゲットとなる可能性が考えられる。

「エストロゲン長期枯渇は乳がん細胞内PP2Aを減少させる」

林孝典¹⁾、引地理浩²⁾、内海俊明²⁾、原田信広¹⁾

¹⁾ 藤田保健衛生大学 医学部 生化学講座 ²⁾ 藤田保健衛生大学病院 乳腺外科

【緒言】 閉経後のエストロゲン受容体 α (ER α)陽性乳がんに対してアロマターゼ阻害剤 (AI) が用いられるようになり久しいが、近年、AIに対する耐性乳がんの治療戦略が問題となっている。そのため、乳がん細胞のAI耐性獲得機構の解析が進められ、今のところ最も重要な機構と考えられているのが、増殖因子受容体の下流のシグナルである(mammalian target of rapamycin) mTOR・p70 S6Kinaseを介したER α Ser167のリン酸化修飾である。実際、BOLERO-2試験では非ステロイドAI耐性乳がんに対して、mTOR阻害剤エベロリムスとステロイドAIとの併用が有効であることが証明され、本邦では2014年からエベロリムスが閉経後のER α 陽性手術不能または再発乳がんへの適応拡大が承認された。mTOR・p70 S6Kinaseシグナル経路に対して抑制的に作用するprotein serine/threonine phosphatase type 2A (PP2A)は、このシグナル経路の活性化に重要な分子であるが、乳がんのAI抵抗性との関連についての報告は皆無である。そこでER陽性乳がん細胞株MCF-7と、AI耐性乳がんモデルとして使用されるエストロゲン長期枯渇MCF-7 (LTED)を用いて、ER α Ser167のリン酸化修飾とPP2Aの関連について検討した。

【結果】 LTEDのリン酸化ER α Ser167量は、MCF-7に比べ約35倍に増加していた。一方で、LTEDのPP2Aタンパク量はMCF-7に対して優位に減少していた。PP2Aをオカダ酸やカリクリンAを用いて阻害すると、短時間 (1時間)でER Ser167のリン酸化が約2倍に増加した。さらに、Rapamycin (Rap) がER α Ser167リン酸化に及ぼす影響を検討した結果、短時間の反応ではLTEDのRapに対する感受性が約3%に減少した。LTED培養時に17 β -Estradiol (10⁻⁸M) を添加した場合にはPP2Aタンパク量が継時的に増加し、添加5日後にはMCF-7と同等になった。

【考察】 本実験の結果から、エストロゲンの枯渇はPP2Aの発現を低下させることが明らかになった。AIによるEstrogenの枯渇によってAkt/PI3K/mTORシグナルが活発になっている上に、PP2Aが減少することはER α Ser167リン酸化を加速させると強く示唆される。また、PP2Aの減少が顕著になると、mTOR阻害剤の効果を低下させる可能性が考えられた。

「エストロゲン受容体陽性乳癌における チミジル酸合成酵素の発現意義」

高木清司¹⁾、三木康宏²⁾、石田孝宣³⁾、笹野公伸⁴⁾、鈴木貴¹⁾

東北大学 大学院医学系研究科 ¹⁾ 病理検査学分野、³⁾ 腫瘍外科学分野、
⁴⁾ 病理診断学分野、²⁾ 東北大学 災害科学国際研究所 災害産婦人科学分野

チミジル酸合成酵素 (Thymidylate synthase; TS) は葉酸を補酵素としてdUMPからdTMPを合成する反応を触媒する酵素で、DNAの複製に必須な酵素のひとつである。5-フルオロウラシル (5-FU) 等のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤は本酵素を標的としている。近年、乳癌においてTSの発現がエストロゲンによって制御される可能性が報告されており、エストロゲン受容体 (ER) 陽性乳癌の進展や化学療法の奏功性におけるTSの関与が示唆されている。過去にTSの発現が乳癌における独立予後不良因子となることや5-FUの奏功性と逆相関することなどが報告されているが、これらの報告はER陰性症例を多分に含む症例での検討であり、ER陽性乳癌におけるTSの発現意義はいまだ十分明らかでない。そこで本研究では乳癌組織187例を用いてTSに対する免疫染色を施行し、ERの発現に応じたTSの発現意義の解明を試みた。

術前にアロマターゼ阻害剤の投与を受けた非浸潤性乳管癌 (DCIS) (n = 10) においてTSの発現を評価したところ、投与前生検検体では6例が陽性であったのに対し、投与後手術検体では陽性例が1例のみであった。術前療法未施行のER陽性DCIS症例 (n = 45) および浸潤性乳管癌 (IDC) (n = 94) においてTSと臨床病理学的因子との相関を解析したところ、DCIS症例においてはTSとプロゲステロン受容体 (PR) およびKi67標識率との間に正相関がみられ (PR; P = 0.0067, Ki67; P = 0.029)、IDC症例においてはPRとの間に正相関がみられた (P = 0.047)。また、ER陽性IDC症例において予後解析を行ったところ、TS陽性症例は無病健存期間 (P = 0.0053) および生存期間 (P = 0.016) が有意に長く、この傾向はLuminal Bタイプの症例で顕著であった (無病健存期間; P = 0.013)。他方、ER陰性IDC症例 (26例) においてはTSと腫瘍径 (pT) が正相関し (P = 0.0011)、TS陽性症例は再発しやすい傾向にあった (P = 0.15)。

以上より、TSの発現はER陽性乳癌における予後良好因子であることが示唆された。その理由として、ER陽性乳癌におけるTSの発現はエストロゲンに依存し、ER陽性/TS陽性症例では内分泌療法によりTSの発現が抑制されることでdTMPの供給遮断による増殖抑制や5-FU感受性亢進が起こることが考えられた。

「乳癌の化学療法効果におけるエストロゲンレセプター 蛋白の発現と活性による評価の検討」

徳田恵美^{1,2)}、清水秀穂²⁾、堀本義哉²⁾、田辺真彦²⁾、三浦佳代²⁾、
齊藤光江²⁾、林慎一¹⁾、山口ゆり³⁾

¹⁾東北大学医学系研究科 分子機能解析学分野、

²⁾順天堂大学順天堂医院 乳腺内分泌外科、³⁾埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所

【背景】 ERやHER2は、乳癌の代表的な治療効果予測因子である。抗癌剤治療効果をER陽性例と陰性例で比較すると、ER陰性例において治療効果が高いことが報告されているが、ER陽性例でも治療効果は認められ、ERの蛋白発現の程度が、治療効果予測因子としての重みを反映しているとは言いきれない。即ち、ER免疫染色の強弱のみでは、治療効果予測には十分とは言いきれない。ER標的遺伝子群には乳癌増殖関連因子が多く、その転写活性化の程度が乳癌の増殖を制御していることから、我々はERの転写活性をGFPタンパク質発現で測定するシステムを構築し、パクリタキセル (PAC) を用いた術前化学療法 (NAC) 施行症例において、ER蛋白質発現及びER転写活性と治療効果の関連につき乳癌細胞株と手術検体を用いて検討し、ER転写活性化の高低が治療の効果予測因子となりうることを報告した。また、ER陽性乳癌ではエストロゲン標的遺伝子HDAC6が α チューブリンを脱アセチル化するため、PAC感受性が低下することも明らかにした。

今回はNAC前後の臨床検体を対象に、ER蛋白の発現とGFP法によるERの転写活性を比較し、ERの機能評価がNACの効果予測因子となるか検討した。

【方法】 順天堂医院にてNACを施行した35例を対象とし、針生検・手術検体を用い、通常のIHC法によるER蛋白発現と、検体から採取した乳癌細胞にERE-GFPを導入したアデノウイルスを感染させER活性を蛍光で測定するGFP法で検討した。

【結果】 IHC法でのER陽性は29例、うち15例がGFP法で陰性、NACで病理学的完全奏功(pCR)を得た7例中、IHC法では1例がER陰性症例であったがGFP法では5例でER活性を認めなかった。NAC前後のER発現は、IHC法では術前術後のER陽性数はほぼ同じで変化は少ないが、GFP法では術前ER陽性13例中7例が陰性へ、ER陰性15例中4例が陽性へと変化した。また早期再発症例は、IHC法では3例すべてがER陽性であったが、GFP法ではER陰性を2例に認めた。

【考察】 ERの蛋白発現が陽性症例であってもER活性の低い症例を認め、pCR症例の多くはGFP法にてより化学療法に効果のあるとされるER陰性と判定された。予後については、GFP法で早期再発しやすいとされるER陰性症例をより多く認めた。以上よりIHC法に加え、ERの活性を測定できるGFP法が治療効果予測に有用なツールの1つとなりうる可能性が示唆された。

「当科における若年子宮頸癌・卵巣癌サバイバーに対するホルモン補充療法の検討」

川島英理子⁽¹⁾、藤本次良⁽²⁾、森重健一郎⁽¹⁾

岐阜大学医学部産科婦人科学⁽¹⁾、朝日大学歯学部附属村上記念病院婦人科⁽²⁾

【目的】若年婦人科癌患者において、治療により人工閉経になる場合が多い。卵巣ホルモンの欠落により、更年期症状のみならず、骨粗鬆症や心血管疾患リスクの上昇が懸念される。今回、我々は当科において、閉経前に子宮頸癌・卵巣癌の治療により閉経に至った症例における卵巣温存とホルモン補充療法 (HRT) について検討した。

【方法】対象は当科において、閉経前に子宮頸癌に対し治療をおこなった76例と、卵巣癌の治療をおこなった78例。それぞれの症例において、治療後の卵巣機能、更年期症状の有無やHRT、予後などについて検討した。

【結果】子宮頸癌治療により閉経に至った57例において、卵巣欠落に起因すると思われる症状を来した症例は32例 (56.1%) であった。また、HRTを行った症例は27例であった。年齢の中央値はHRT施行群が39.4歳、非施行群は43.7歳であった。HRT施行群において再発・死亡した症例はなかったが、非施行群では再発症例が12例 (34%)、死亡例が10例 (29%) あった。また、HRT施行群において、心血管疾患の発症はみとめなかった。

卵巣癌治療により閉経に至った57例のうち、卵巣欠落に起因すると思われる症状を来した症例は30例 (52.6%) であった。HRTを施行されたのは12例であったが、治療後全期間を通じてHRTをうけた症例はなく、漢方薬などが処方されている例が多くみられた。年齢の中央値はHRT施行群が43.5歳、非施行群が43.0歳であった。HRT施行群において再発した症例は1例あったが、死亡した症例はなかった。一方、非施行群では14例の再発例、9例の死亡例を認めた。また、HRT施行群において、冠攣縮性狭心症の発症1例みとめたが、とくに治療施行せず、経過良好である。

【結語】閉経前子宮頸癌・卵巣癌患者における、HRTの施行による予後への大きな影響は認めないと考えられた。HRTは卵巣癌治療後の患者のQOL向上に大きなベネフィットがあり、HRTガイドラインにおいても言及されている。今後、その効果的な方法について検討を進めることが必要である。HRTは癌治療後の患者のQOL向上のために大きなベネフィットがある。十分な時間をかけた説明をし、患者がニュートラルな気持ちでHRTを選択できるような努力が必要である。

「閉経後の卵巣粘液性腫瘍では血中プロゲステロン値が上昇する」

松岡歩、楯真一、埴真輔、植原貴史、錦見恭子、碓井宏和、三橋暁、生水真紀夫

千葉大学婦人科

【目的】 閉経後の卵巣腫瘍症例では、既知のホルモン産生腫瘍以外でも、血中エストラジオール(E2)やプロゲステロン(P4)が高値を示すことがある。しかし、卵巣腫瘍の組織型と血中性ステロイドホルモン値との関連性は明らかではない。どの組織型でホルモン値は上昇するのか？また、ホルモン値の測定によって、閉経後卵巣腫瘍の術前組織型推定は可能か？閉経後卵巣腫瘍症例の血中性ステロイドホルモン値を測定し検討を行った。

【方法】 対象は、2009年から2013年までに当科で手術を行った閉経後卵巣腫瘍症例で、術前に血中LH、FSH、E2、P4、テストステロン(TST)を測定した69例とした。対象を粘液性腫瘍(mucinous tumor:MT)群とその他の組織型(non-mucinous tumor:non-MT)群に分け、患者背景や血中性ステロイドホルモン値を比較した。患者背景や血中ホルモン値の2群間の比較にはMann-Whitney U検定を用いた。また、組織型推定に関する血中ホルモン値測定の有用性はROC曲線を用いて解析した。

【結果】 患者の年齢やBMI、腫瘍径は、MT群とnon-MT群で有意差はなかった($P=0.84$, $P=0.80$, $P=0.064$)。単変量解析では、血中P4、E2、TST値がMT群でnon-MT群に比べて有意に高値であった($P<0.01$)。血中LH、FSH値は2群間で有意差がなかった($P=0.60$, $P=0.93$)。多変量解析では、血中P4値のみMT群で高値であった($P=0.024$)。粘液性腫瘍の診断における血中P4値のROC曲線の解析では、Area under the curve=0.81、カットオフ値が0.40ng/mlで、感度75%、特異度86%であった。

【結語】 閉経後の粘液性腫瘍では、その他の組織型の卵巣腫瘍に比べて血中P4が高値となることが明らかとなった。血中P4値は粘液性腫瘍の術前組織型推定に有用であると考えられた。

「子宮内膜癌における17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase type2の発現に対するアンドロゲンの影響」

橋本千明¹⁾、三木康宏²⁾、笛未崎²⁾、Li Bin¹⁾、Doe Zhulanqige²⁾、田中創太¹⁾、高木清司³⁾、鈴木貴³⁾、八重樫伸生¹⁾、伊藤潔²⁾

東北大学病院 産婦人科¹⁾

東北大学災害科学国際研究所 災害産婦人科学分野²⁾

東北大学大学院医学系研究科 病理検査学分野³⁾

【背景】子宮内膜癌の大部分を占める組織型である類内膜腺癌は、乳癌と同様にエストロゲン依存性腫瘍として知られている。子宮内膜癌の進展に関わる重要な性ステロイドであるエストロゲンの代謝に関わる17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase type2 (17 β HSD2) は、Estradiol (E2) をEstrone (E1) へと変換する酵素であり、エストロゲン活性を弱める方向に働く。子宮内膜癌においても17 β HSD2が発現することが報告されているが、その調節については明らかではない。乳癌において、アンドロゲンが17 β HSD2の調節に関わるということが報告されており、今回我々は、子宮内膜癌における17 β HSD2とアンドロゲンについての検討を行った。

【方法と結果】まず、アンドロゲンレセプター (AR) が発現している子宮内膜癌由来培養細胞株 (Ishikawa及びHEC-1B) に対してジヒドロテストステロン (DHT) を添加し、17 β HSD2の発現が増加することを確認した。また、同様に細胞株に対し、E2とDHTを同時に添加し、E2による細胞増殖効果をDHTが抑制することを確認した。

次に、AR陽性である閉経後類内膜腺癌19症例において、腫瘍組織内ホルモン濃度、Ki-67のLabeling index (LI) についての検討を行った。腫瘍組織内ホルモン濃度は、液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法で測定し、AR、17 β HSD2、Ki-67については免疫染色で評価した。17 β HSD2陽性群では、陰性群と比較しKi-67 LIが有意に低く、細胞増殖抑制に関与していることが示唆された。また、17 β HSD2陽性群は、陰性群と比較しE1/E2 ratioが有意に高く、エストロゲンの生理活性が低くなっていることが考えられた。

【考察】以上より、子宮内膜癌において17 β HSD2の発現はDHTによって調節されると考えられ、E2を代謝することでエストロゲン依存性の進展の抑制に寄与する可能性が示唆された。

「前立腺癌におけるマクロファージARの役割」

泉浩二¹⁾、溝上敦¹⁾、岩本大旭¹⁾、モラケアリケン¹⁾、ナッサグドルジアリウンボルト¹⁾、並木幹夫¹⁾、Wen-Jye Lin²⁾、Chawnshang Chang²⁾

¹⁾ 金沢大学大学院医学系研究科集学的治療学 (泌尿器科)

²⁾ George Whipple Lab for Cancer Research, University of Rochester, Rochester, NY

【目的】 日本でも右肩上がりに罹患者数が増加している前立腺癌は、去勢抵抗性となると根治療法がなく、新たな治療法の開発が望まれている。去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) ではアンドロゲンレセプター (AR) のシグナルがブロックされることで癌の浸潤・転移が促進されていると報告されている。また、CRPCでは腫瘍関連マクロファージ (TAM) が癌微小環境において、癌の増悪に促進的に働いているとも報告されている。マクロファージARをブロックすることにより創傷治癒過程が促進することが明らかにされているが、このような創傷治癒の環境が癌微小環境と類似しているため、アンドロゲン除去療法 (ADT) 下でTAMのARシグナルがブロックされることが癌の増悪に促進的に作用している可能性が考えられる。これらのことを踏まえ、本研究では前立腺癌微小環境におけるマクロファージARの役割を明らかにすることとした。

【方法】 ARをノックダウン (siAR) したヒト単球細胞株THP-1とコントロールをヒト前立腺癌細胞株 (LNCaP, C4-2, LAPC4) と共培養し、前立腺癌細胞株の表現型や蛋白の発現変化を評価した。上清を用いサイトカインアレイ、ELISAを行った。マクロファージ特異的にARをノックアウトしたTRAMPマウス (前立腺癌自然発生マウス) (MARKO/TRAMP) を作成し、野生型 (WT/TRAMP) と比較した。ヒト前立腺癌組織を用いて免疫染色を行い、予後などを検討した。

【結果】 THP-1 siARと共培養すると、ヒト前立腺癌細胞株の遊走能は有意に亢進した。上清ではCCL2の増加が認められた。癌細胞ではSTAT3の活性化とMMP9の増加が認められた。上皮間葉転換 (EMT) マーカーSnailの増加と上皮性マーカーE-cadherinの減少が認められた。MARKO/TRAMPでは遠隔転移が増加し、前立腺癌組織内でのマクロファージの増加と、CCL2、pSTAT3、MMP9、Snailの発現上昇が認められた。臨床検体ではCCL2の発現亢進と浸潤マクロファージ数増加が相関しており、CCL2を発現している患者の生存期間は発現していない患者と比較し有意に短かった。

【結論】 ADTによりマクロファージのARシグナルが抑制されると、CCL2を介して前立腺癌細胞にEMTをもたらし、浸潤・転移能を亢進させる可能性が示唆された。

「脂質・糖代謝と前立腺癌増殖機構」

関根芳岳¹⁾、加藤春雄¹⁾、古谷洋介¹⁾、宮澤慶行¹⁾、小池秀和¹⁾、松井博¹⁾、柴田康博¹⁾、伊藤一人¹⁾、鈴木和浩¹⁾

¹⁾ 群馬大学大学院医学系研究科泌尿器科学

前立腺癌が欧米人に多い原因の一つとして、西洋型の食事が関与している可能性が指摘されている。また前立腺癌へホルモン療法を行うと、脂質・糖代謝異常が副作用として認められることが報告されており、我々は、脂質・糖代謝の前立腺癌への影響に関して注目し、検討を行った。まず脂質に関してだが、コレステロール・中性脂肪といった脂質は、血中でリポタンパクとして存在するため、カイロミクロンやVLDLがリポタンパクリパーゼで加水分解された後のレムナントリポタンパク (RLP)、LDL、HDLといったリポタンパクを使用した実験系で研究を行った。ヒト前立腺癌細胞株PC-3 (ホルモン非依存性)、LNCaP (ホルモン依存性) 株を使用し、まず、RLPについて、検討したところ、PC-3においてRLP添加により、濃度依存的に細胞増殖作用が認められたが、LNCaPでは細胞増殖効果は高濃度時にわずかに認めるのみであった。またRLP投与により、PC-3においてMAPK及びAktの活性化が認められた。LDLに関しても、同様にPC-3でのみ細胞増殖を認め、これらの増殖の差のメカニズムとして、RLPおよびLDLの受容体である、LDL受容体の発現が重要な役割を果たしていた。また、HDLも、PC-3の細胞増殖・浸潤を濃度依存性に引き起こしたが、LNCaPに対しては効果を示さなかった。同様のメカニズムを考え、HDLの受容体を検討したところ、HDL受容体の一つであるABCA1の発現が、HDLによる細胞増殖・浸潤に重要な役割を果たしていた。さらに、ABCA1の発現に影響を与える薬物の1つにスタチンが報告されているが、シンバスタチンをPC-3に投与することで、ABCA1の発現は阻害され、シンバスタチンにより、HDLによる細胞増殖・浸潤・シグナル伝達の活性化は阻害された。また、糖代謝に関してだが、メトフォルミンはビグアナイド系薬剤で、前立腺癌細胞を含む種々の癌細胞において、その抗腫瘍効果が報告されており、我々はその機序の一つとしてIGF-1Rを介したシグナル伝達に注目した。まずメトフォルミンをPC-3へ投与したところ、細胞増殖・遊走・浸潤が有意に抑制され、またIGF-1Rの発現も抑制された。また、IGF-1付加により促進されるMAPK及びAktのリン酸化がメトフォルミン投与を投与することで抑制された。さらにPC-3をマウスに移植したXenograftモデルを作成し、メトフォルミンの抗腫瘍効果を検討した結果、*in vivo*においてもメトフォルミン投与によりIGF-1RのmRNA発現量の有意な低下を認め、腫瘍増殖も有意に抑制された。以上より、脂質・糖代謝と前立腺癌とは、疫学的にも基礎的にも密接な関係にあり、今後もさらなる検討が必要である。