

第 15 回ホルモンと癌研究会

開催概要

会 期：平成 26 年 7 月 4 日（金）、5 日（土）

会 場：東北大学医学部 良陵会館
仙台市青葉区広瀬町 3 番 3 4 号

講 演 会：2 階 記念ホール
共催セミナー：2 階 記念ホール
理 事 会：2 階 中会議室
総 会：2 階 記念ホール
懇 親 会：1 階 ラウンジ

会 長：伊藤 潔
東北大学災害科学国際研究所 災害医学研究部門
災害産婦人科学分野 教授

事務局

〒980-8575 仙台市青葉区星陵町 4-1

（東北大学加齢医学研究所プロジェクト研究棟）

東北大学災害科学国際研究所 災害医学研究部門

災害産婦人科学分野（022-273-6284）

ごあいさつ

この度、平成 26 年 7 月 4 日（金）、5 日（土）の 2 日間にかけて、第 15 回ホルモンと癌研究会を仙台の地で開催いたします。本研究会はホルモンと癌を対象にしており、“ホルモン”をキーワードに年に一度、基礎研究者、内科、産婦人科、泌尿器科、乳腺外科、病理などの研究者が分野の枠を超えて集結し、意見交換を行っております。今回は私が所属する東北大学災害科学国際研究所の特色を生かし、「ホルモン研究の新展開－災害、ストレス、ホルモン、そしてがん－」をテーマに掲げました。特別講演では福島県立医科大学 鈴木眞一 先生をお招きし、震災後 3 年を経過した福島県民の甲状腺検査の現状をご講演いただきます。教育講演は 3 題を企画しており、ストレスホルモンの基礎生理と病態、さらにはホルモン依存性腫瘍との関連について、また、震災による乳癌健診への影響について、いずれも著明な先生をお招きしてご講演いただく予定です。ホルモンと癌に関する本邦のトップレベルの研究者から研究歴の浅い学生まで研究者としての立場を分け隔てること無く、ワークショップ、共催セミナー、さらに懇親会へと深く熱い議論が交わされると期待しております。毎年、会員の皆様は勿論、会員外の方々も多数ご参加いただいております。皆さまお誘い合わせの上、ご参加くださいますようお願い申し上げます。

第 15 回ホルモンと癌研究会

会 長 伊藤 潔

東北大学災害科学国際研究所 災害医学研究部門
災害産婦人科学分野 教授

○ 学会参加者へのご案内

1. 参加受付

* 参加受付は2階記念ホール前の総合受付で行います。

* 時間

7月4日（金） 10：30～19：00

7月5日（土） 8：30～11：00

2. 研究会参加費

* 参加費：6,000円（懇親会は全員無料です）

※ 学部および大学院修士課程に在席されている方は参加費を無料といたします。

該当される方は、在席を証明できる資料（学生証等）を受付で提示ください。

* ネームカードと領収書の綴りを発行致します。ネームカードに所属と氏名をご記入の上、会場内では必ずご着用ください。

3. 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も受け付けております。

入会金：なし 年会費：3,000円

○ 講演・発表に関するお願い

1. 座長の先生へ

* 担当されるセッション開始前には座長席へお越し下さい。

2. 発表の先生へ

* 会場：2階 記念ホール

* スライド受付：2階 記念ホール前 スライド受付

* スライド受付は発表の30分前までに済ませ、試写／動作を確認してください。

* 発表データは下記の方法にてお持ちください。

	Windows	Macintosh
メディア持込 (USBメモリ/CD-R)	○	×
PC本体持込	○	○
データ形式	PowerPoint2007以降	

※ お預かりしましたデータは会期終了後、事務局で責任を持って消去いたします。

* PC 本体持込の注意点

- ・ スライド受付にて PC の持ち込みである旨、お知らせ下さい。
- ・ プロジェクターの端子は、Mini D-sub15 ピンです。変換コネクタが必要な場合はご自身でお持ちください。
- ・ パスワード設定、スクリーンセイバー、省電力設定は予め解除をお願いいたします。

* 発表時間

ワークショップ：発表 12 分、質疑応答 3 分

教育講演：発表 30 分（質疑応答を含む）

- * 次演者は所定の席（次演者席）にご着席ください。

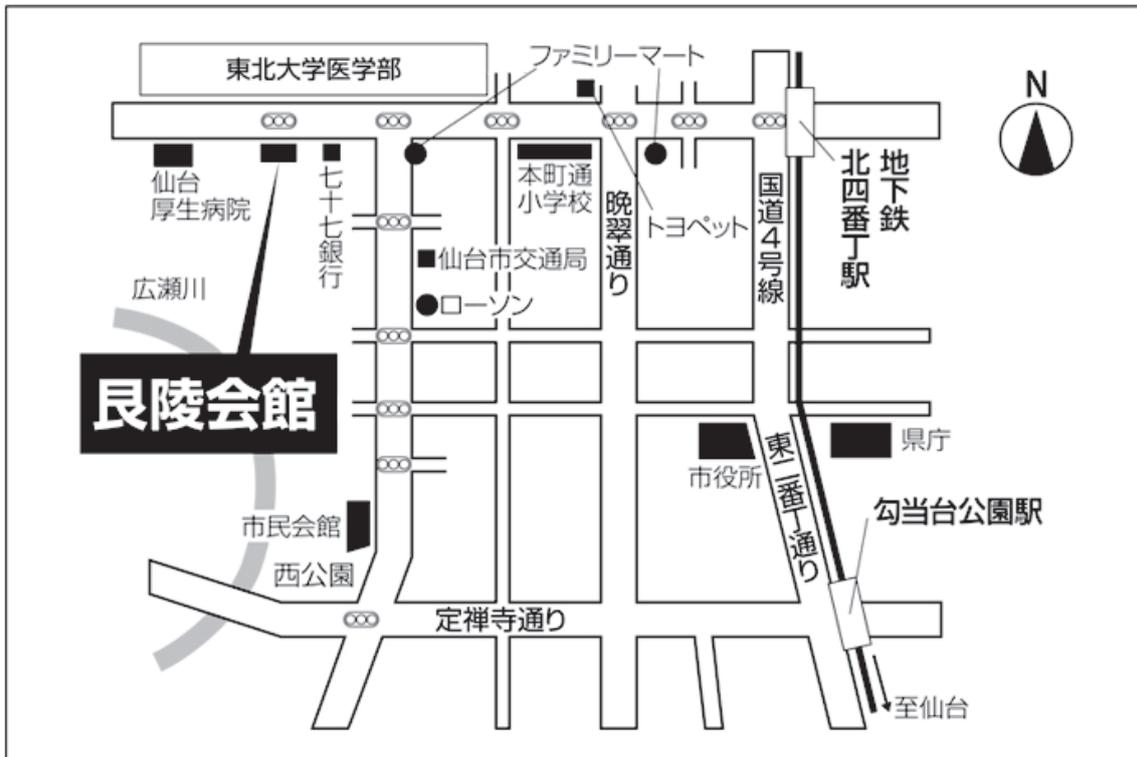
○ 優秀演題賞について

- * 各分野専門の先生方 5 名（審査委員）に採点をお願いし、審査委員と会長で構成される審査委員会の協議の上、各賞を決定します。
- * 7 月 5 日（土）12：00（特別講演終了後）に表彰式を行いますので、賞に応募された方はご出席ください。

○ ご参加のみなさまへ

- * 館内は全館禁煙です。
- * 1 階ロービーでの飲食はご遠慮下さい。
- * 会場内では携帯電話の電源を切るかマナーモードに切り替え、講演中または発表中の会場内での使用はご遠慮ください。
- * 会場内での発言はすべて座長の指示に従い、必ず所定の場所でマイクを用いて所属・氏名を述べてから発言してください。
- * 掲示、展示、印刷物の配布、写真・ビデオ撮影など会長の許可がない場合はご遠慮ください。
- * 大会議室にて東北大学災害科学国際研究所（共催）の研究所紹介パネルの展示を行います。また、ドリンクコーナーを設けますので、ご自由にご利用ください。

会場案内



<良陵会館>

〒980-0873

宮城県仙台市青葉区広瀬町 3-34

TEL : 022-227-2721

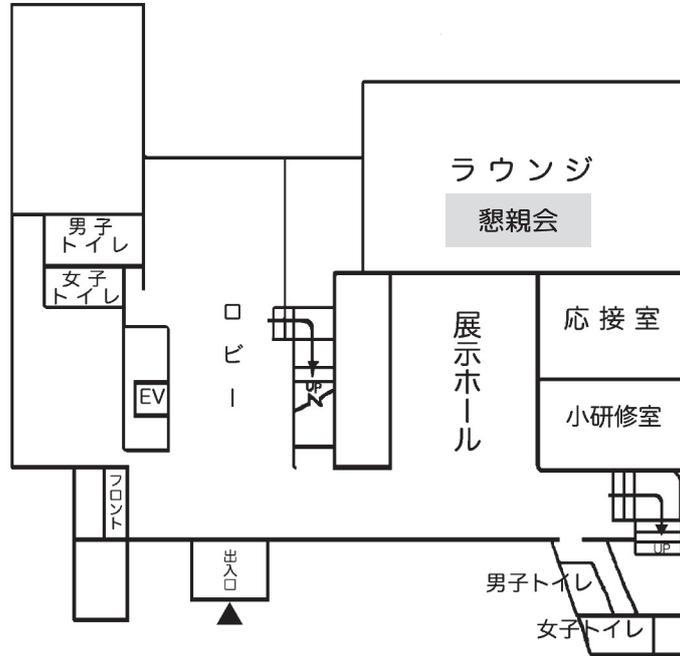
<交通アクセス>

- 仙台市営バス
JR 仙台駅西口バスプール発 10、15、16 番のりば
「大学病院経由」または「交通局大学病院前」行き乗車
「大学病院前」下車（約 20 分、180 円）
- 仙台市営地下鉄
泉中央方面行きに乗車「北四番丁駅」にて下車（約 5 分、200 円）
北 2 出口より、徒歩 15 分
- タクシー
JR 仙台駅タクシープールより（約 10 分、1,300 円前後）

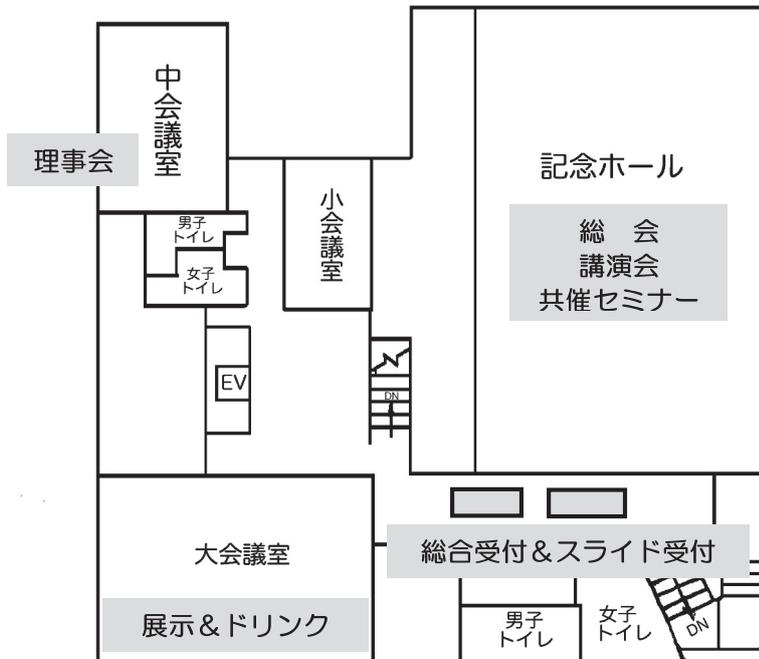
※各所要時間は交通状況により異なります。

会場案内図

1F



2F



タイムテーブル

	7月4日（金）		7月5日（土）
	中会議室	記念ホール	記念ホール
8:00			8:30 受付開始
9:00			
10:00		10:30 受付開始	9:20-10:50 教育講演 I-III
11:00			11:00-12:00 特別講演
12:00	11:30-12:30 理事会		12:00- 表彰式、閉会の辞
13:00	12:55-13:00 開会の辞	12:40-12:55 総会	
14:00		13:00-14:00 ワークショップ I 乳腺 1	
15:00		14:00-14:45 ワークショップ II 乳腺 2	
16:00		15:00-15:45 ワークショップ III 前立腺	
17:00		15:45-16:45 ワークショップ IV 子宮・卵巣	
18:00		17:00-18:00 共催セミナー I	
19:00		18:00-19:00 共催セミナー II	
		19:00- 懇親会 1階ラウンジ	

○ 7 月 4 日（金曜日）

12 : 55 開会の辞

第 15 回ホルモンと癌研究会 会長 伊藤 潔

13 : 00 ワークショップ I 乳 腺 1

座 長 原田 信広（藤田保健衛生大学 医学部 生化学講座）

WS-1 「乳癌微小環境において癌と脂肪細胞の相互作用に関与する S100A7 の
発現意義」

櫻井 美奈子（東北大学大学院医学系研究科）

WS-2 「乳癌微小環境における 27-hydroxy cholesterol 合成酵素の発現」

石際 康平（東北大学大学院医学系研究科／東北大学医学部）

WS-3 「高齢乳癌患者における内分泌療法の副作用についての検討」

本間 尚子（東京都健康長寿医療センター研究所）

WS-4 「エストロゲン感受性乳癌細胞におけるエストロゲンの癌幹細胞制御機構」

紅林 淳一（川崎医科大学医学部）

14 : 00 ワークショップ II 乳 腺 2

座 長 山口 ゆり（埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所）

WS-5 「ステロイドホルモン合成酵素 AKR1C3 は 11 β -Prostaglandin F₂ α の産生に
寄与し、乳癌の悪化に関わる」

依田 智美（東北大学大学院医学系研究科）

WS-6 「乳癌細胞におけるタモキシフェン耐性獲得に関与するマイクロ RNA の機
能的スクリーニングとその標的遺伝子 CLTC の同定」

氏平 崇文（埼玉医科大学ゲノム医学研究センター／順天堂大学医学部）

WS-7 「ER α 遺伝子の CpG island shore に存在する特定のメチル化部位がホルモン
療法耐性乳癌細胞における ER 発現を規定している」

坪井 洸樹（東北大学大学院医学系研究科）

< 休 憩 > 14 : 45-15 : 00

15 : 00 ワークショップⅢ 前立腺

座 長 中村 保宏 (東北大学大学院 医学系研究科 総合地域医療研修センター)

WS-8 「前立腺癌における酸化ストレスと色素上皮由来因子 (pigment epithelium derived factor: PEDF)」

井手 久満 (帝京大学医学部付属病院)

WS-9 「Androgen/AR signaling に関連した前立腺癌予後予測マーカーの探索」

泉 浩二 (金沢大学大学院医学系研究科)

WS-10 「前立腺がん細胞の抗アンドロゲン薬耐性に関わる遺伝子 RPL31」

池田 和博 (埼玉医科大学ゲノム医学研究センター)

15 : 45 ワークショップⅣ 子宮・卵巣

座 長 三橋 暁 (千葉大学大学院 医学研究院 生殖医学)

WS-11 「子宮内膜癌における NUCB2 の発現意義」

高木 清司 (東北大学大学院医学系研究科)

WS-12 「類内膜型の子宮内膜癌における腫瘍組織中 DHT 濃度に関連した 5 α リダクターゼ 1 の意義」

田中 創太 (東北大学病院)

WS-13 「子宮体癌に合併した多嚢胞性卵巣症候群は、高頻度にインスリン抵抗性を有し、再発リスクに関連する可能性がある」

植原 貴史 (千葉大学医学部)

WS-14 「エストロゲンレセプターアルファ陽性卵巣癌におけるアロマトラーゼ阻害薬の抗腫瘍効果」

平川 八大 (むつ総合病院)

< 休 憩 > 16 : 45-17 : 00

17 : 00 第 1 5 回ホルモンと癌研究会／第 1 1 回東北ホルモンと癌研究会
共催セミナー

共催セミナー I

座 長 石戸谷 滋人 (仙台市立病院 泌尿器科)

『前立腺癌の再燃の機序を再考する』

溝上 敦 (金沢大学医薬保健研究域 医学系 集学的治療学)

共催セミナー II

座 長 笹野 公伸 (東北大学大学院 医学系研究科 病理診断学分野)

『BRCA1 の新規クロマチン結合機構を標的としたがん治療戦略』

太田 智彦 (聖マリアンナ医科大学大学院 医学系研究科 応用分子腫瘍学)

共催 : ホルモンと癌研究会 東北ホルモンと癌研究会

アストラゼネカ株式会社

< 懇親会 > 19 : 00-

○ 7月5日（土曜日）

9 : 20 教育講演

教育講演 I

座 長 藤本 次良 （朝日大学 婦人科）

『ストレスホルモンと癌：子宮内膜癌におけるコルチゾール代謝』

三木 康宏¹、高木 清司²、鈴木 貴²、笹野 公伸³、伊藤 潔¹

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

教育講演 II

座 長 鈴木 貴 （東北大学大学院 医学系研究科 病理検査学分野）

『視床下部下垂体副腎系（HPA axis）の働きとその破綻における病態』

緑川 早苗

（福島県立医科大学 放射線健康管理学講座）

教育講演 III

座 長 紅林 淳一 （川崎医科大学付属病院 乳腺甲状腺外科）

『東日本大震災による乳癌検診受診率への影響と対策』

石田 孝宣¹、鈴木 昭彦²、成川 洋子¹、大内 憲明¹

（東北大学大学院医学系研究科 腫瘍外科学分野¹、東北大学大学院医学系研究科 乳癌画像診断学寄附講座²）

< 休 憩 > 10 : 50-11 : 00

11 : 00 特別講演

座 長 伊藤 潔 （東北大学災害科学国際研究所 災害産婦人科学分野）

『震災後3年を経過した福島県県民健康調査甲状腺検査の現状報告』

鈴木 眞一

（福島県立医科大学 甲状腺内分泌学講座）

12 : 00 表彰式

若手優秀演題賞発表

12 : 10 閉会の辞

第16回ホルモンと癌研究会 会長

第 15 回ホルモンと癌研究会

抄 録

特別講演

教育講演

特別講演

震災後 3 年を経過した福島県県民健康調査甲状腺検査の現状報告

鈴木 眞一

福島県立医科大学 医学部 甲状腺内分泌学講座

福島県に 2011 年 3 月 11 日東日本大震災によって東京電力福島第 1 原発で事故が発生し大量の放射性物質が大気中に放出された。チェルノブイリ事故に比べ環境中に放出された放射線量は約 7 分の 1 とされ、チェルノブイリ事故で唯一健康影響が確認された小児甲状腺がんですら発症する可能性は少ないのではないかと考えられている。しかし、住民の不安は解消されていない。そこで放射線被ばくによる不安の解消を目的に県民健康管理調査が計画され詳細調査の一つに甲状腺検査を事故当時 0 才から 18 才以下の 36 万人に対して生涯にわたり検査を行うことを決め、2011 年 10 月 9 日より開始し、1 回目の検査である先行調査が震災後 3 年を経過した 2014 年 3 月 31 日に終了した。この先行調査結果につき報告する。

一次検査は結節のスクリーニングが目的であり、県内のみならず県外でも実施が開始された。現在までに 295,511 名 (80.2%) がすでに 1 回目の一次検査 (先行調査) を受診している。

検査結果は結果が確定した 287,056 名中、A1 判定 148,182 名 (51.6%)、A2 136,804 名 (47.7%)、B 判定 2,069 名 (0.7%)、C 判定 1 名であった。超音波所見ではコロイド嚢胞の多発、甲状腺内胸腺が特徴的である。

二次検査は、現在 287,056 名中二次検査は 2,070 名 (0.7%) が対象となり、すでに 1,754 名 (84.7%) が受診し 1,598 名 (91.1%) が診断確定している。535 名は A1 ないし A2 に再判定された。また 1,063 名は二次検査後保険診療での経過観察や精査を施行されている。うち 437 名に細胞診が施行され、悪性ないし悪性疑いが 90 名で、51 名がすでに手術を施行され、1 名が良性結節、50 名が甲状腺癌と病理診断が確定している。細胞診結果が悪性ないし悪性疑いであった 90 例の平均年齢は 16.9 歳、男女比 32:58、平均腫瘍径 14.2 mm であった。

現時点で発見されている甲状腺癌症例は、腫瘍径、地域差がないこと、年例分布、発症までの期間などを考慮すると超音波検査によるスクリーニング効果および今まで施行されていなかったものを急に行ったハーベスト効果によるものと考えられ、放射線被曝の影響とは考えにくい。今後はこの先行調査での甲状腺癌の頻度をベースとして本調査を続けることで長きにわたって見守っていく。

○○○ MEMO ○○○

教育講演 I

ストレスホルモンと癌：子宮内膜癌におけるコルチゾール代謝

三木 康宏¹、高木 清司²、鈴木 貴²、笹野 公伸³、伊藤 潔¹

東北大学災害科学国際研究所 災害医学研究部門 災害産婦人科学分野¹

東北大学大学院 医学系研究科 病理検査学分野²、病理診断学分野³

ヒトはストレスを受けると、視床下部からコルチコトロピン放出ホルモン（CRH）が放出され、CRHは脳下垂体から副腎皮質刺激ホルモンの放出を促し、最終的に副腎皮質からコルチゾールの分泌が促進される。コルチゾールはグルココルチコイド受容体（GR）と結合することでその作用を発揮し、GRは肝臓や腎臓、骨格筋、脳などに発現する。コルチゾールは11β-水酸化ステロイド脱水素酵素（11β-HSD）2によってコルチゾンに不活性化され、この逆の触媒を11β-HSD1が担っている。胎盤では11β-HSD2が発現し、母体由来の過剰のコルチゾールを局所で代謝することで胎児を保護する役割を有していると考えられている。子宮においても11β-HSD2の発現が正常子宮内膜と比較して類内膜腺癌で低下していることが報告されているが、血中のストレスホルモンが実際のヒト組織にどれだけ移行し、どのように疾患とかわかっているのかについては明らかではない。我々は、子宮内膜癌組織におけるコルチゾールとコルチゾンの濃度を測定し、癌の悪性度との関係を検討した。結果、正常と低悪性度の癌ではコルチゾール濃度が低く、逆にコルチゾン濃度が高値を示した。また、血液中のコルチゾールとコルチゾン濃度が有意に相関するのに対し、子宮内膜癌組織中の両者の濃度に相関は無かった。このことは、血液中濃度に依存しない組織中でのコルチゾールの代謝機構が存在することを意味している。ストレス負荷マウスを用いた検討では、ストレス負荷（2週間）群の血液中のコルチコステロン（活性型）濃度は、対照群と比較して約2倍高値を示したのに対し、子宮組織中では変化が認められなかった。一方、子宮組織中でのデヒドロコルチコステロン（不活性型）が増加する傾向が認められた。このことから、過剰なコルチコステロンから子宮を保護するためのシステムが、組織局所に備わっていると示唆される。以上のことから、ストレスホルモンは子宮組織で不活性化され、その不活化機構が破綻することが疾患につながるのではと考えられる。ストレスホルモンと癌化のメカニズムは未だ不明な点が多く、このメカニズムを明らかにしていくことが癌発生の予防につながるのではと考えている。

○○○ MEMO ○○○

教育講演 II

視床下部下垂体副腎系（HPA axis）の働きとその破綻における病態

緑川 早苗

福島県立医科大学 放射線健康管理学講座

視床下部下垂体副腎系（以下 HPA axis）は自律神経系と共に、生体のストレス応答を担う重要な反応系である。ストレス時には視床下部から CRH が分泌され、それによって脳下垂体から ACTH 分泌亢進が生じ、最終生理活性物質として副腎皮質から分泌されるコルチゾールが様々な生体反応を引き起こす。ストレスと睡眠、摂食は深く関連するが、そのメカニズムには HPA axis が深く関与していることが近年報告されている。

HPA axis の破綻を特徴とする代表的疾患としてクッシング症候群があげられる。クッシング症候群では腫瘍からの自律的な ACTH あるいはコルチゾールの分泌により慢性的なコルチゾール過剰が生じ、種々の代謝異常が生じるが、うつをはじめとする多彩な精神症状も生じる。慢性的なストレスによりうつ病や PTSD を生じることもよく知られているが、これらのメカニズムとしてグルココルチコイドによる海馬の障害が報告されている。さらに慢性的なコルチゾール過剰は免疫系の抑制を引き起こし、近年特に NK 細胞の活動抑制による発癌リスクの上昇が報告されている。

HPA axis の機能低下として原発性あるいは二次性の副腎皮質機能低下症が知られている。グルココルチコイドは生命維持に必須のホルモンであり、補充療法が重要である。本病態ではストレス時に生じる HPA axis の活性化反応は生じないため、副腎クリーゼを予防するためには、ストレスに応じたステロイド補充が重要であるが、種々のストレスに対して、正常の HPA axis の機能を補充療法で模倣することは困難である場合が多い。また自己免疫疾患をはじめとする免疫の亢進が主体の病態は、本病態ではしばしば悪化することが知られている。

HPA axis は代謝、免疫、神経系など生体の様々な反応系と深く関連していることが知られており、様々な疾患の発症や進展に関与していると考えられる。また治療においても HPA axis を理解することは重要と考えられる。

○○○ MEMO ○○○

教育講演 III

東日本大震災による乳癌検診受診率への影響と対策

石田 孝宣¹、鈴木 昭彦²、成川 洋子¹、大内 憲明¹

東北大学大学院 医学系研究科 腫瘍外科学分野¹

東北大学大学院 医学系研究科 乳癌画像診断学寄附講座²

乳癌は日本において女性の悪性腫瘍の中で最も罹患数が多く、罹患率・死亡率ともに増加傾向が続いている。2000年代になって、マイクロアレイによる遺伝子発現のクラスタリング解析がなされ、これに基づいた subtype 分類が予後を予測する因子として、また、治療を選択する因子として極めて重要であることが明らかとなり、乳癌治療も大きな進歩を遂げているが、早期発見が生命予後の改善に寄与することは明らかである。

対策型の乳癌検診としてマンモグラフィ検診が確立され、厚生労働省の統計では、2010年度の対策型の乳癌検診受診率で宮城県は全国第1位であった。しかし、2011年の東日本大震災で東北地方の沿岸地域を中心に大きな被害を受け、受診率の低下をきたした。2011年度の受診率で宮城県は全国第8位になったが、2012年度には全国第3位に回復している。また、宮城県対がん協会の統計でも、沿岸地域の受診率は、2012年度には震災前のほぼ90%に回復しており、仮設住宅の巡回バスなど各自治体と連携した対策が功を奏したと言える。

また、国家プロジェクトであるがん戦略研究の1つとして、40歳代女性を対象に乳癌検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験（J-START）が進行中である。この試験は、超音波による検診の標準化を図った上でマンモグラフィに超音波を併用する群（介入群）と併用しない群（非介入群）と間でランダム化比較試験（RCT）を行い、2群間での検診精度と有効性を検証することを目的とした、日本初の大規模 RCT である。本研究参加団体の中には被災した地域も含まれており、2011-12年度のがん検診業務を行うことが困難な地域が発生すると予測されていたが、被災した4県（岩手、宮城、福島、茨城）での2011年度研究対象者7744名中、受診者は、5640名（72.8%）であり、さらに2012年度研究対象者1001名中、594名が受診（59.3%）している。2012年度の受診率がやや低下したが、被災していない他地域の本研究受診率と遜色なく、試験遂行に御尽力いただいた研究参加者、検診実施施設に深く感謝している。

ここでは、受診率回復に向けた各検診実施施設、自治体の取り組みを供覧するとともに、こうした災害に対するがん検診対策についても検討する。

○○○ MEMO ○○○

○○○ MEMO ○○○

第 15 回ホルモンと癌研究会
第 11 回東北ホルモンと癌研究会

共催セミナー

共催

特定非営利活動法人 ホルモンと癌研究会

東北ホルモンと癌研究会

アストラゼネカ株式会社

共催セミナーI

前立腺癌の再燃の機序を再考する

溝上 敦

金沢大学 医薬保健研究域 医学系 集学的治療学

略 歴

産業医科大学医学部／医科大学 S62 年卒

1987 年 ～ 1988 年	産業医科大学 病院 泌尿器科 勤務
1988 年 ～ 1992 年	産業医科大学 大学院
1992 年	産業医科大学 医学部 泌尿器科 助手
1992 年～1995 年	Wisconsin 大学 Comprehensive Cancer Center 留学
1995 年 ～ 2000 年	産業医科大学 病院 泌尿器科 助手
2000 年 ～ 2004 年	金沢大学 医学部 泌尿器科 助手 勤務
2004 年 ～ 2013 年 9 月	金沢大学 医学部 泌尿器科 講師 勤務
2013 年 10 月 ～ 現在	金沢大学 医薬保健研究域 泌尿器科 准教授 勤務

研究の実績（過去 2 年間に実施した院内臨床試験）

1. 前立腺癌骨転移とゾメタ
2. 前立腺癌とフルタミド交替療法
3. ドセタキセル抵抗性前立腺がんに対する MDV3100
4. 去勢抵抗性前立腺癌に対する TAK-700

○○○ MEMO ○○○

共催セミナーII

BRCA1 の新規クロマチン結合機構を標的としたがん治療戦略

太田 智彦

聖マリアンナ医科大学大学院 医学系研究科 応用分子腫瘍学

略 歴

- 昭和60年 3月 聖マリアンナ医科大学医学部医学科卒業
- 昭和60年 6月 聖マリアンナ医科大学附属病院第1外科研修医
- 昭和62年 4月 聖マリアンナ医科大学大学院医学研究科入学（臨床医学系外科学I専攻）
- 平成3年 3月 同大学院博士課程修了・医学博士取得
- 4月 聖マリアンナ医科大学第1外科学助手
- 9月 米国 Brown 大学留学
細胞膜受容体型チロシンフォスファターゼについて研究
- 平成5年 9月 聖マリアンナ医科大学第1外科学助手
癌の細胞周期について研究
- 平成9年 7月 米国 North Carolina 大学 Lineberger Cancer Center 留学
癌の細胞周期と Ubiquitin について研究。
ROC1 を発見し RING モチーフが Ubiquitin ligase であることを解明する。
- 平成11年11月 聖マリアンナ医科大学 乳腺・内分泌外科学 講師
乳癌抑制遺伝子 BRCA1 について研究（現在に至る）。
- 平成13年 BRCA1 が Ubiquitin ligase であることを解明する。
- 平成16年 4月 聖マリアンナ医科大学 乳腺・内分泌外科学 准教授
- 平成17年 4月 聖マリアンナ医科大学大学院医学研究科 応用分子腫瘍学 准教授兼務
- 平成22年 4月 聖マリアンナ医科大学大学院医学研究科 応用分子腫瘍学 教授

○○○ MEMO ○○○

○○○ MEMO ○○○

第 15 回ホルモンと癌研究会

抄 録

ワークショップ

乳 腺 1 : WS-1~4

乳 腺 2 : WS-5~7

前 立 腺 : WS-8~10

子宮・卵巣 : WS-11~14

WS-1：乳癌微小環境において癌と脂肪細胞の相互作用に關与する S100A7 の 発現意義

櫻井 美奈子¹、三木 康宏^{1,2}、高木 清司³、鈴木 貴³、石田 孝宣⁴、大内 憲明⁴、笹野 公伸¹

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

脂肪細胞は乳房組織全体の構成に不可欠な役割を担っており、近年提唱されている癌と間質の相互作用の観点から浸潤性乳管癌（IDC）におけるその役割の重要性が示唆されている。浸潤性乳管癌の波及度分類では乳腺外脂肪に浸潤する病理組織形態が診断を左右する一つの重要な指標ともなっており、癌細胞の脂肪組織浸潤に周囲の脂肪細胞との相互作用が関与している可能性が高いと考えられる。また、癌細胞と相互作用することで特徴が変化した脂肪細胞は Cancer-Associated Adipocytes（CAA）と近年総称されているが、その定義についてはまだ明確となっていない。そこで本研究では、IDCにおける脂肪組織浸潤のメカニズムを解明するために網羅的な遺伝子発現解析を行い、癌と脂肪の相互作用に關与する遺伝子を同定することを目的とした。

始めにヒト由来初代脂肪細胞と乳癌細胞株の共培養実験により、脂肪細胞において CAA の特徴とされている脂肪細胞特異マーカー（PPAR γ , C/EBP α , 及び FABP4 など）の発現減少、及び IL-6 など炎症性サイトカインの発現上昇を認めた。次に脂肪細胞由来の液性因子により、エストロゲン非存在下における乳癌細胞株（MCF7、T47D、及び MDA-MB-231）の増殖能が有意に上昇することを認めた。上記の結果から乳癌細胞は脂肪細胞と相互作用していることが確認されたため、前駆脂肪細胞、及び脂肪細胞と乳癌細胞の共培養を行い、DNA Microarray により遺伝子発現解析を行った。今回我々は、脂肪細胞と共培養を行った際に癌細胞で過剰発現が認められた S100A7 について着目し、乳癌患者 97 症例を対象としその臨床病理学的意義について検討を行った。免疫組織化学による S100A7 発現解析の結果、ER α 及び PR status と有意な逆相関が認められ、Ki 67 Labeling Index や臨床病期、組織型など癌の悪性度を示すマーカーとは有意な正相関が認められた。また、S100A7 の高発現は再発率及び生存率の低下と有意に相関していた。これらのことから、S100A7 は特に ER 陰性乳癌において脂肪浸潤に關与しており、予後不良因子として分子治療標的に成り得ることが考えられる。

WS-2 : 乳癌微小環境における 27-hydroxy cholesterol 合成酵素の発現

石際 康平^{1,4}、櫻井 美奈子¹、三木 康宏²、石田 孝宣³、大内 憲明³、笹野 公伸¹

東北大学大学院 医学系研究科 病理診断学分野¹、災害産婦人科学分野²、腫瘍外科学分野³

東北大学医学部 医学科⁴

近年、内因性のエストロゲン受容体活性物質として、コレステロールから合成される 27-hydroxy cholesterol (27HC) の作用が注目されている。27HC は生体内に最も豊富に存在する oxysterol の一つで、血液中、さらには乳癌組織中からも検出されることが報告されている。乳癌組織およびマウス発癌モデルの検討では、27HC がエストロゲン受容体 (ER) 陽性乳癌の増殖に関与することが知られているが、乳癌組織における 27HC 合成酵素 CYP27A1 の発現については明らかではない。本研究では乳癌微小環境、特に脂肪細胞との相互作用に着目し、CYP27A1 の誘導 (*in vitro* 解析) と乳癌組織における発現意義 (病理組織解析) を明らかにすることを目的とした。

ER 陽性乳癌細胞株 (MCF-7 および T-47D) と脂肪細胞 (前駆脂肪細胞株より分化) の共培養によって、それぞれの細胞の CYP27A1 発現量の変化を定量的 PCR にて検討した。乳癌および脂肪細胞ともに CYP27A1 の発現が認められ、脂肪細胞において MCF-7 との共培養によって有意な CYP27A1 発現量の増加が認められた。一方、乳癌細胞では、脂肪細胞との共培養による CYP27A1 発現量の変化は認められなかった。乳癌組織を用いた免疫組織化学による検討では、乳癌細胞における CYP27A1 の発現について臨床病期との正の相関が認められた。脂肪組織では、癌浸潤部の脂肪細胞に CYP27A1 の陽性所見が得られ、癌細胞での発現と同様に、その発現と臨床病期との正の相関が認められた。

乳癌組織中において、27HC は脂肪細胞 (paracrine) および癌細胞 (autocrine) から供給され、脂肪細胞では癌細胞の刺激によって CYP27A1 の発現が誘導されることが明らかとなった。以上、乳癌において 27HC 産生が癌の悪性度を高めていることが示唆され、27HC は ER 活性を介することで、乳癌の抗エストロゲン療法に対する抵抗性に関与しているのではと考えられる。

WS-3：高齢乳癌患者における内分泌療法の副作用についての検討

本間 尚子^{1,2}、蒔田 益次郎³、佐治 重衡⁴、堀井 理絵²、秋山 太²、岩瀬 拓士³

東京都健康長寿医療センター研究所 老年病理学¹

がん研究会 がん研究所 病理部²

がん研有明病院 乳腺センター 乳腺外科³

京都大学大学院 標的治療腫瘍学講座⁴

【緒言】我々はこれまで、閉経後乳癌患者の血中および乳癌組織中の estrone (E1) および estradiol (E2) 濃度の詳細な検討から、アロマターゼ阻害薬 (AI) は血中のエストロゲンレベルを極度に低下させることにより作用を発揮することを示してきた。近年、高齢の乳癌患者が急増しているが、高齢者にとっては、乳癌の予後よりも薬剤の副作用による QOL の低下の方が深刻な問題となる場合もある。高齢者は一般的に、抗癌薬の臨床試験では対象外とされることが多く、副作用についても不明な点が多い。エストロゲンは生理的機能維持に重要だが、全身機能、代謝機能とも低下した高齢者にとっての AI の副作用を、抗エストロゲン薬 (SERM) と比較した。

【対象と方法】乳癌内分泌療法をうけた患者を対象として、副作用の自覚症状 14 項目 (ほてり、発汗、指関節症状、膝・肩関節症状、手足のしびれ、易疲労感、物忘れ、抑うつ症状、だるさ、イライラ感、体重変化、骨折、おりもの・性器出血、膣乾燥) についてアンケート調査を施行した。のべ 16119 回答のうち、閉経後であることが明らかな 60 歳以降の 6486 回答を解析対象とした。70 歳未満と 70 歳以上の 2 群にわけ、AI と SERM による副作用の出現率・程度を比較した。有意水準は、 $P < 0.05/14$ (ボンフェローニ補正) とした。

【結果】70 歳以上では、発汗、指関節の症状、膝・肩関節の症状、手足のしびれ、易疲労感、物忘れ、だるさの各症状が、SERM で AI よりも有意に少なかった。これらの症状のうち、70 歳未満でも同様に有意差があったのは、指関節症状のみだった。おりもの・性器出血は両群とも SERM で有意に多かった。

【結語】70 歳以上の高齢者では、多くの症状の出現率・程度が、SERM で AI よりも有意に低く、70 歳未満との違いが明瞭だった。理由は不明だが、高齢乳癌患者の QOL 維持の観点からは、SERM が有利な可能性がある。

WS-4 : エストロゲン感受性乳癌細胞におけるエストロゲンの癌幹細胞制御機構

紅林 淳一¹、鹿股 直樹²、山下 哲正¹、下登 志朗¹、野村 長久¹、森谷 卓也²

川崎医科大学 乳腺甲状腺外科学¹、病理学²

目的：乳癌の発生、進行、再発、治療抵抗性において、乳癌幹細胞（BCSC）が重要な役割を果たしている。エストロゲン感受性乳癌細胞において、BCSC はエストロゲン受容体（ER）が陰性であり、ER 陽性の non-BCSC から分泌されるパラクリン因子により BCSC の制御が行われていることが示唆されている。そこで我々は、エストロゲンの BCSC 制御機構において要となるパラクリン因子の同定を試みた。

材料と方法：エストロゲン高感受性（highly sensitive [HS]) 乳癌細胞株 MCF-7, T-47D、低感受性（LS）乳癌細胞株 KPL-1, KPL-3C を用いた。まず、MCF-7 細胞を 17β -estradiol (E2) 添加培地で 3 日間培養し、フローサイトメーターを用い BCSC (CD44^{high}/CD24^{low}/EpCAM 陽性) 分画と non-BCSC 分画に分離し、total RNA を抽出し、アジレント社マイクロアレイ (SuperPrint G3 human GE マイクロアレイ、約 5 万プローブ) で遺伝子発現解析を行なった。さらに、エストロゲンあるいはエストロゲン+抗エストロゲン薬 (4-OH-TAM, fulvestrant) 添加時の BCSC の制御にかかわる候補遺伝子の発現の変化を定量 RT-PCR を用い検討した。同時に、細胞増殖や BCSC 比率に与える影響も検討した。

結果：E2 添加により MCF-7 細胞では、1,410 遺伝子の発現増加、1,349 遺伝子の発現低下がみられた。一方、BCSC では、1,986 遺伝子の発現増加、2,048 遺伝子の発現低下、non-BCSC では、1,793 遺伝子の発現増加、2,139 遺伝子の発現低下がみられた。BCSC のみで発現増加する遺伝子は 439、non-BCSC のみで発現増加する遺伝子は 586 認められた。また、BCSC に比べ non-BCSC において、E2 による変動が大きかった 422 遺伝子が抽出された。その中から BCSC の制御に関わると推測されるパラクリン因子を 3 種類 (amphiregulin, betacellulin, CXCL12) を選択し、追加実験を行なった。LS 細胞株では HS 細胞株に比べ、E2 による細胞増殖促進効果や BCSC 比率増加作用、さらに抗エストロゲン薬による阻害作用は弱い傾向を示した。

考察：エストロゲンにより有意に変動する 4,000 前後の遺伝子が、マイクロアレイ解析により同定された。そのうち約 30% の遺伝子は、BCSC と non-BCSC 間で、異なる変動を示した。BCSC の制御に関わると推測される 3 種類のパラクリン因子が同定され、E2 や抗エストロゲン薬による発現調節機構が確認された。これらの検討により、E2 による BCSC の制御機構やその破綻によるホルモン療法抵抗性獲得機構の解明に迫りたい。

WS-5 : ステロイドホルモン合成酵素 AKR1C3 は 11 β -Prostaglandin F2 α の産生に 寄与し, 乳癌の悪化に関わる

依田 智美¹、McNamara M. Keely¹、三木 康宏²、高木 清司³、鈴木 貴³、石田 孝宣⁴、大内 憲明⁴、
笹野 公伸¹

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

【目的】

ステロイドホルモン合成酵素である Aldo-keto reductase family 1 member C3 (AKR1C3) は, 正常乳腺組織と比較して乳癌組織において発現が高いことが報告されている. これまでに, AKR1C3 はアンドロゲン産生に関与することで乳癌抑制的にはたらくことが報告されてきたが, 一方で, 乳癌の予後不良因子としても報告されており, その作用意義について一定の見解が得られていなかった. そこで我々は, AKR1C3 の持つ Prostaglandin F 合成酵素としての機能に着目し, 産生される 11 β -Prostaglandin F2 α (11 β -PGF2 α) が, その受容体 (Prostaglandin F receptor; FP 受容体) を介して乳癌に及ぼす影響を解明することを目的として研究を行った.

【方法と結果】

まず, AKR1C3 の発現が認められる乳癌由来培養細胞株 (MDA-MB-231 および SUM185PE) に対して AKR1C3 阻害剤を添加し, 11 β -PGF2 α の産生が抑制されることを確認した. 続いて, MCF-7 を用いて FP 受容体強制発現株を作製し, 11 β -PGF2 α が乳癌細胞にもたらす影響について解析を行った. その結果, 11 β -PGF2 α は FP 受容体を介して ERK のリン酸化を促し, 細胞の生存能を亢進させることを見出した.

次に, 乳癌病理組織標本 (97 症例) を用いて, AKR1C3 および FP 受容体の発現を免疫組織化学的に検討した. AKR1C3 および FP 受容体の発現は, それぞれ 64.9%, 58.8%の症例で認められた. AKR1C3 について解析を行ったところ, 患者の予後や Ki-67 LI との関連は認められなかったが, AKR1C3 陽性群において, FP 受容体陽性症例は予後不良となる傾向が認められ, Ki-67 との有意な正相関も認められた.

【考察】

以上より, AKR1C3 の持つ Prostaglandin F 合成酵素としての作用により 11 β -PGF2 α が産生され, FP 受容体を介して乳癌の進展に寄与する可能性が示唆された.

WS-6 : 乳癌細胞におけるタモキシフェン耐性獲得に関与するマイクロ RNA の機能的スクリーニングとその標的遺伝子 CLTC の同定

氏平 崇文^{1,2}、池田 和博¹、堀江 公仁子¹、岡本 康司³、竹田 省² 井上 聡^{1,4}

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¹

順天堂大学 医学部 産婦人科学教室²

国立がん研究センター がん分化制御解析分野³

東京大学大学院 医学系研究科 抗加齢医学講座⁴

乳癌の多くはエストロゲン受容体陽性であることから、抗エストロゲン薬（タモキシフェンなど）やアロマターゼ阻害剤を用いたホルモン療法が行われている。その一方で、ホルモン療法に対して耐性を獲得する乳癌が問題となっている。しかしながら、乳癌におけるホルモン療法耐性獲得機序については未解明な部分が多く、臨床において克服し得る治療法や新たな分子標的は見つかっていない。近年、遺伝子発現の調節因子として、低分子非コード RNA であるマイクロ RNA (miRNA) が注目されており、癌においても、miRNA が標的遺伝子の発現調節を介して細胞増殖や血管新生、転移に関わる機序が報告されている。本研究では乳癌細胞においてタモキシフェンに対する反応性を調節する miRNA とその標的遺伝子を同定し、ホルモン療法耐性の獲得機序を解明することを目的とした。エストロゲン受容体陽性乳癌細胞(MCF-7)に 445 種類の miRNA 前駆体からなるレンチウイルスライブラリーを感染させ、タモキシフェン又は溶媒コントロールの存在下で 4 週間培養した後、ゲノムに組み込まれた miRNA を解析し、コントロールより減少した miRNA を複数同定した。これらのうち miR-574-3p は MCF-7 親株に比してタモキシフェン耐性 MCF-7 細胞(OHTR)で、発現が低下し、また、同一症例での近傍正常組織に比し乳癌組織で、低発現であることを明らかにした。MCF-7 において核酸分子を用いて内在性 miR-574-3p をノックダウンすると、タモキシフェン耐性の細胞増殖が認められた。標的遺伝子予測プログラムによる *in silico* 解析と定量的 PCR による標的候補遺伝子の発現解析を行い、clathrin heavy chain (CLTC)を miR-574-3p の標的候補遺伝子の一つとして選出した。CLTC は miR-574-3p のノックダウンにより MCF-7 において発現上昇し、逆に過剰発現によって OHTR において発現低下した。CLTC 遺伝子の 3'非翻訳領域に存在する miR-574-3p の候補認識配列を挿入したルシフェラーゼレポーターアッセイにより、miR-574-3p はこの候補認識配列を標的として遺伝子発現抑制に関与することが示された。さらに、OHTR において CLTC をノックダウンするとタモキシフェンによる細胞増殖の抑制が亢進した。CLTC の高発現は臨床乳癌組織のマイクロアレイ発現データベースにおいて、無再発生存率の減少と相関していた。以上から、miR-574-3p とその標的遺伝子 CLTC は、乳癌のホルモン療法耐性獲得に関与することが示唆された。

WS-7 : ER α 遺伝子の CpG island shore に存在する特定のメチル化部位が ホルモン療法耐性乳癌細胞における ER α 発現を規定している

坪井 洸樹、長友 隆将、郷野 辰幸、樋口 徹、丹羽 俊文、林 慎一

東北大学大学院 医学系研究科 分子機能解析学分野

エストロゲン受容体 α (ER α) は、乳癌の約 7 割に発現しており、乳癌の治療選択において最も重要な指標である。ER α 陽性乳癌ではホルモン療法が有効とされているが、症例においては治療中に癌細胞がホルモン療法に耐性を示すようになる例があり、中には ER α の発現が変化しているのがみられる。

本研究では、乳癌の再発進行に伴う ER α の発現変化のメカニズム探索するため、エピジェネティック制御に注目し、代表的な制御機構である遺伝子プロモーター領域の DNA メチル化について検討した。当研究室では、エストロゲン枯渇条件下での長期培養により複数のホルモン療法耐性モデル細胞株を樹立しており、その中から ER α 発現を亢進または抑制することで耐性を獲得した 2 種類の株を用いて、解析を行なった。

その結果、ER α 遺伝子の転写開始点から約 2kbp 上流の CpG island shore において、耐性株で親株と比較して顕著なメチル化頻度の変化が観察された。この領域は複数ある ER α 遺伝子転写開始点のうちの 1 つであり、この領域についてより詳細な解析を行ったところ、領域内の 1 つの CpG のメチル化頻度が ER α mRNA の発現と逆相関していた。さらに、この CpG 部位に点変異を入れたベクターを作製してレポーターアッセイを行ったところ、オリジナルの配列と比較して活性が 20% 以上低下した。これらの結果から、この CpG のメチル化が ER α 遺伝子の転写に対して強く関連していることが示唆された。さらに、この CpG 部位を含む前後の配列は種間で正確に保存されており、そのモチーフ解析の結果から、メチル化感受性転写因子である Ets-2 の認識配列であることが判明した。そこで、抗 Ets-2 抗体でクロマチン免疫沈降を行なったところ、この CpG を含む領域において ER α 高発現株で親株比 3.5 倍の Ets-2 リクルートが確認され、ER α の発現に対する Ets-2 の関与が示唆された。

上記の CpG メチル化が原発時における ER α の発現制御にも関与するかどうかを検討するため、原発乳癌症例 45 例を用いて同様の解析を行なった。その結果、ER α 陽性例では ER α 陰性例と比較してメチル化頻度が有意に低く、原発時においてもこの CpG のメチル化が ER α 発現制御に関与している可能性が確認された。今後は再発乳癌においても同様の解析を行い、この CpG メチル化について再発に対するバイオマーカーとしての可能性を検討していく予定である。

WS-8 : 前立腺癌における酸化ストレスと色素上皮由来因子 (pigment epithelium derived factor: PEDF)

井手 久満¹、陸 彦¹、斎藤 恵介¹、磯谷 周治¹、武藤 智¹、山口 雷蔵¹、山岸 昌一²、堀江 重郎³

帝京大学 泌尿器科¹

久留米大学 糖尿病性血管合併症病態・治療学²

順天堂大学 泌尿器科³

目的

加齢に伴うテストステロンの減少は、肥満やメタボリック症候群を引き起こし、終末糖化産物 (AGE) を増加させ、酸化ストレスや炎症反応を惹起させる。一方、色素上皮由来因子 (pigment epithelium derived factor: PEDF) は、メタボリック症候群や糖尿病で上昇し、酸化ストレスや血管新生を抑制する。今回、前立腺生検を受けた患者を対象とし、テストステロン、酸化ストレスと PEDF との関連について検討した。

方法

前立腺生検を施行し、前立腺癌が検出された100例、検出されなかった100例を対象として、テストステロン、BMI、PEDF値および酸化ストレスのマーカーである8-OHdG値について検討した。また、PEDFの前立腺癌における発現を免疫組織化学染色にて検討した。

結果

前立腺生検において前立腺癌が検出された患者群で、テストステロンとBMIに負の相関がみられた。グリソンスコアで比較すると、血清テストステロン値、BMIに有意差を認めなかった。酸化ストレスマーカーである8-OHdG値は正常患者と比較し前立腺癌患者で高かった。PEDFは正常患者と比較し、前立腺癌患者で高く、グリソンスコアの悪性度が高くなるに伴い、統計学的有意に高い傾向がみられた。また、免疫組織化学染色において、PEDF発現が一部の前立腺癌細胞にみられた。

結語

メタボリック症候群は2型糖尿病、心血管疾患に加えて、テストステロンを低下させ、酸化ストレスを引き起こす。酸化ストレス下におかれた前立腺癌組織において、PEDFは上昇し、前立腺癌の病理学的悪性度を反映するバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

WS-9 : Androgen/AR signaling に関連した前立腺癌予後予測マーカーの探索

泉 浩二、溝上 敦、町岡 一顕、八重樫 洋、アリケン モラケ、野原 隆弘、成本 一隆、上野 悟、北川 育秀、角野 佳史、小中 弘之、並木 幹夫

金沢大学大学院医学系研究科集学的治療学（泌尿器科）

Wen-Jye Lin, Chawnshang Chang

George Whipple Lab for Cancer Research, University of Rochester

背景：進行前立腺癌にはアンドロゲン除去療法が有効であるが、いずれ去勢抵抗性前立腺癌（castration-resistant prostate cancer: CRPC）となる。androgen/androgen receptor (AR)シグナルの下流である prostate-specific antigen (PSA)は前立腺癌の最も有用な biomarker (BM)と考えられているが、その信頼性は高いとは言い難い。CRPC となった後でも androgen/AR が前立腺癌の増悪に重要な役割を果たしていると報告されている一方、最近では転移・浸潤に関しては androgen/AR が抑制的に働いているという逆の研究結果も報告されている。このような状況を考慮し、PSA の BM としての特徴を明らかにするとともに、より信頼性の高い新規 BM を探索することとした。

方法：前立腺癌患者 642 人の診断時 PSA と各種生存期間などの関連を解析した。また、血清を用いて前立腺癌患者 255 人のテストステロン(T)値と各生存期間も解析した。前立腺癌細胞株を用いて AR をノックダウンすることで androgen/AR が転移能にどのような影響を及ぼすか基礎的に検討するとともに、新規 BM となりうる分泌蛋白の同定を試み、血清を用いてその値と各生存期間との関連を解析した。

結果：診断時 PSA>100ng/mL では生存期間と PSA は相関しなかった。PSA<3.5ng/mL では TNM stage が進行していた。T は値そのものと生存期間に相関はなかったが、高値と低値 (>8.0ng/mL あるいは<2.0ng/mL) で生存期間が短縮した。前立腺癌細胞株の AR をノックダウンすることにより、CCL2 の分泌促進を介して遊走能が亢進した。CCL2 高値の患者は各生存期間が短縮した。

結論：PSA は生存期間と特徴的な関連があることや、T も BM となる可能性が示された。さらに CRPC 後の前立腺癌増悪機構にも関与する CCL2 は、新たな信頼性の高い前立腺癌の BM となる可能性が示唆された。

WS-10：前立腺がん細胞の抗アンドロゲン薬耐性に関わる遺伝子 RPL31

池田 和博¹、丸山 洋二郎¹、宮崎 利明¹、堀江 公仁子¹、井上 聡^{1,2}

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¹

東京大学大学院 医学系研究科 抗加齢医学講座²

近年、我が国において急激に前立腺がんの患者数が増加しており臨床上的問題となっている。前立腺がんの発生・増殖にはアンドロゲンが深く関与しており、抗アンドロゲン薬を用いた内分泌治療法が行われている。しかしながら、内分泌療法を経過後にしばしば再燃し、抗アンドロゲン薬に反応しなくなった去勢抵抗性前立腺がんへと進行する。このような治療抵抗性前立腺がんの診断や治療に有効な分子標的は未だ少数である。本研究では、前立腺がん細胞における内分泌療法に対する耐性化の機序を明らかにするため、short hairpin RNA (shRNA)と small interfering RNA (siRNA)を用いた機能的スクリーニング系を構築し、前立腺がんの抗アンドロゲン薬耐性に関わる遺伝子を探索した。レンチウイルス shRNA ライブラリーを感染させたヒト前立腺がん LNCaP 細胞を抗アンドロゲン薬であるビカルタミド存在下で約1か月間培養することにより、ビカルタミド耐性細胞を得た。陰性コントロールとして、溶媒のみで処理した細胞を培養した。両細胞群からゲノム DNA を調整し、安定導入された shRNA をマイクロアレイ法を用いて定量した。ビカルタミド処理群において減少した25種の shRNA は耐性化の促進に関する遺伝子を標的としていると想定した。これら候補遺伝子に対する siRNA を用いて細胞増殖アッセイを行い、ビカルタミド耐性 LNCaP 細胞の増殖に関わる RPL31 (ribosomal protein L31)を同定した。RPL31 のノックダウンによって、細胞周期進行の抑制、ならびに p53 遺伝子タンパク質の発現上昇を認めた。以上の結果より、RPL31 がビカルタミド耐性化に関わる候補遺伝子として同定され、内分泌療法抵抗性前立腺がんの診断・治療に応用できる新しい分子標的となることが示唆された。

WS-11：子宮内膜癌における NUCB2 の発現意義

高木 清司¹、三木 康宏²、田中 創太³、八重樫 伸生³、笹野 公伸⁴、伊藤 潔²、鈴木 貴¹

東北大学大学院医学系研究科病理検査学分野¹、産婦人科学分野³、病理診断学分野⁴

東北大学災害科学国際研究所災害産婦人科学分野²

【背景】

Nucleobindin 2 (NUCB2)は、摂食抑制物質として知られる Nesfatin-1 の前駆体である。NUCB2 の発現は視床下部において最初に見出されたが、近年、末梢組織における発現も確認され、細胞増殖やエネルギー代謝の制御等、様々な機能を有することが明らかになりつつある。我々は過去に乳癌における NUCB2 の発現制御機構およびその意義について研究を行い、NUCB2 が乳癌におけるエストロゲン応答遺伝子であること、増殖や浸潤を促進し、独立予後不良因子となり得ること等を報告してきた。同様の報告が前立腺癌においてもなされ、性ホルモン依存性腫瘍における NUCB2 の重要性が示唆される。そこで今回、エストロゲン依存性腫瘍であり、未だ NUCB2 の意義が明らかでない子宮内膜癌における NUCB2 の発現意義を検討することとした。

【結果】

対象は類内膜腺癌 87 例であり、NUCB2 の発現は免疫染色により検索した。NUCB2 の染色性は癌細胞の細胞質に認められた。NUCB2 の陽性率は 18%であり、Ki67 陽性率の間に有意な正相関が見られた。一方、エストロゲン受容体 (ER) やグレード等との明らかな関連は見られなかった。予後解析の結果、NUCB2 陽性症例は有意に予後不良で、多変量解析の結果、NUCB2 の発現は独立予後不良因子であることが示された。予後解析を ER の発現に応じて再検討したところ、NUCB2 と予後との関連は ER 陰性症例において見られたが、ER 陽性症例においては明らかではなかった。

【考察】

以上の結果より、NUCB2 は子宮内膜癌における予後予測因子となり得ることが示唆された。一方で、子宮内膜癌における発現制御機構や腫瘍の進展における意義は乳癌におけるそれらとは異なる可能性が示唆され、両者のエストロゲン依存性進展機序の相違の一因と考えられた。

WS-12：類内膜型の子宮内膜癌における腫瘍組織中 DHT 濃度に関連した 5 α リダクターゼ 1 の意義

田中 創太¹、三木 康宏²、橋本 千明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

子宮内膜癌は婦人科悪性腫瘍の中で最も多い腫瘍であり、罹患者は近年増加している。その中で大部分を占め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考えられている。性ステロイドホルモンであるアンドロゲンはエストロゲンやプロゲステロンなどと密接に関係していることが知られているが、類内膜型の子宮内膜癌（EEA）との関係についてはあまりわかっていない。EEA にアンドロゲン受容体（AR）、アンドロゲン合成酵素である 5 α リダクターゼ 1 および 2（5 α R 1、5 α R 2）が発現する事はすでに確認されているが、EEA におけるアンドロゲンの作用や予後との関連については明らかにされていない。In vitro においては Ueda らがテストステロンの類似化合物であるダナゾールによる子宮内膜癌の増殖抑制効果を報告している。その後 Hackenberg らや Lovely らからも EEA の細胞株を用いたアンドロゲンによる増殖抑制作用についての報告がある。今回の研究ではまず EEA36 症例と正常 5 症例を合わせた 41 症例において血清及び組織中のテストステロン、ジヒドロテストステロン（DHT）濃度を液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析法（LC/MSMS 法）で測定し、アンドロゲン関連の免疫染色を行った。さらに予後のわかっている他の EEA86 症例においても同様の免疫染色を行い、予後との関連を調べた。その結果、まず EEA でも乳癌と同様に 5 α R 1 が 5 α R 2 より優位に作用していることがわかった。次に 5 α R 1 が腫瘍組織中 DHT 濃度と関連しており、その surrogate marker と見なせることがわかった。さらに DHT の作用が得られないと考えられる AR と 5 α R 1 のダブルネガティブ症例では予後が悪く、アンドロゲンが EEA において腫瘍増殖抑制作用を持つ可能性が示唆された。また 5 α R 1 は無増悪生存率、子宮内膜癌特異的生存率ともに多変量解析を行った結果、EEA における独立した予後因子になることがわかった。本研究の結論として、腫瘍組織中 DHT 濃度と関連する 5 α R 1 は EEA におけるアンドロゲンの作用に対して重要な役割を果たすと考えられた。また 5 α R 1 が EEA の予後因子になり得ることがわかった。

WS-13：子宮体癌に合併した多嚢胞性卵巣症候群は、高頻度にインスリン抵抗性を有し、再発リスクに関連する可能性がある

植原 貴史、三橋 暁、埴 真輔、山本 憲子、錦見 恭子、楯 真一、碓井 宏和、生水 真紀夫

千葉大学 医学部 生殖医学教室

【目的】

子宮体癌と多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）はともにインスリン抵抗性をリスク因子とするが、それぞれの関連性についての研究は少ない。今回、閉経前子宮体癌と PCOS におけるインスリン抵抗性との関連性について後方視的に検討し、PCOS を合併した子宮体癌患者の予後についても検討した。

【方法】

当院治療予定の閉経前子宮体癌の患者で、インスリン抵抗性の検討およびできる限り画像検査による卵巣形態の確認、問診による月経異常の確認、血中ホルモン値の測定を行い、PCOS 合併頻度を検討した。PCOS の診断基準は、2007 年日本産科婦人科学会基準（日産婦）および 2003 年 Rotterdam criteria(ESHRE/ASRM)を用いた。インスリン抵抗性の有無は HOMA-R で検討した。また、子宮体癌に対して子宮摘出術を施行した stage I-III 症例に対し、PCOS が予後に関係するかどうかを検討した。いずれも倫理委員会の承認を得て解析した。

【成績】

1) 2009 年から 2013 年まで当院で治療した閉経前子宮体癌 107 例中 96 例（89.7%）で PCOS の診断に必要とされる情報が得られた。患者年齢中央値は 39 歳（26-55 歳）で平均値は 38.9 ± 7.1 歳、BMI は 29.7 ± 7.5 で、未産婦が 66 例含まれた。Type I は 91 例（異型子宮内膜増殖症 23 例、類内膜腺癌 G1 or G2 68 例）、Type II は 5 例であった。PCOS は日産婦基準で 17 例（17.7%）、ESHRE/ASRM criteria で 29 例（30.2%）に認め、PCOS を合併した患者のうちインスリン抵抗性は日産婦基準で 15 例（88.2%）、ESHRE/ASRM criteria で 24 例（82.8%）に認めた。

2) 子宮摘出術を施行した stage I-III 51 名のうち、ESHRE/ASRM criteria では 8 名（15.7%）、日産婦基準では 4 名（7.8%）が PCOS と診断された。全例が生存しており、2 例で再発を認めた。単変量解析では、ESHRE/ASRM criteria PCOS（ $P = 0.002$ ）、日産婦基準 PCOS（ $P = 0.001$ ）、40 才未満（ $P = 0.022$ ）、多嚢胞卵巣あり（ $P = 0.002$ ）が有意な再発リスク因子であった。多変量解析では独立した予後不良因子は認めなかった。

【結論】

インスリン抵抗性の観点からすると、PCOS を合併した閉経前子宮体癌患者でインスリン抵抗性の頻度は非常に高いことが明らかになった。PCOS を合併した閉経前子宮体癌患者は、再発リスクが高い可能性がある。

WS-14 : エストロゲンレセプターアルファ陽性卵巣癌におけるアロマターゼ阻害の抗腫瘍効果

平川 八大¹、横山 良仁²、吉田 秀見³、水沼 英樹²

むつ総合病院 産婦人科¹

弘前大学医学部附属病院 産科婦人科²

弘前大学大学院医学研究科 脳血管病態学講座³

【目的】 進行性卵巣癌の状態である癌性腹膜炎モデルマウスを用いてアロマターゼ阻害薬 (AI) であるレトロゾールの効果とメカニズムを明らかにすること。

【方法】 4つの卵巣癌細胞株 (OVCAR-3、DISS、TOV-112D、MCAS) の ER α の発現を、RT-PCR法で測定し比較した。卵巣由来のエストロゲンの影響を除くため、卵巣を摘出したヌードマウスを用いて、ER α が強発現している OVCAR-3 細胞と ER α が低発現である DISS 細胞を腹腔内へ移植して癌性腹膜炎モデルマウスを作製した。経口的に AI を使用するレトロゾール群 (n=10) とコントロール群 (n=10) に分け生存期間を比較し、腫瘍の移植から 5 週間後に腫瘍組織を摘出して腫瘍組織の病理学的、生化学的相違を比較検討した。

【成績】 OVCAR-3 の細胞内 ER α の mRNA 発現は、他の 3つの細胞株と比較して優位に高かった (p<0.05)。OVCAR-3 移植マウスの生存期間はレトロゾール群で有意に延長した (p<0.05)。OVCAR-3 腫瘍組織内のアロマターゼ及び、ER α のシグナル伝達によって発現がコントロールされるタンパクである FOXP1 の発現は、レトロゾール群で減少していた。 (p<0.05)。OVCAR-3 腫瘍組織内の微小血管密度、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 発現はレトロゾール群で減少していた。 (p<0.05)。OVCAR-3 腫瘍内アポトーシス細胞の頻度は、両群で有意差を認めなかった。

【結論】 本研究では、アロマターゼ阻害薬 (AI) が癌性腹膜炎モデルマウスの生存期間を延長させることが明らかになった。また AI は OVCAR-3 由来腫瘍の VEGF 及び微小血管密度を減少させることを明らかにした。AI は血管新生を抑制することで、腫瘍増殖が抑制されていることが示唆された。OVCAR-3 腫瘍では AI によりアロマターゼ、FOXP1 発現が抑制され、ER α のシグナル伝達を腫瘍内で抑制することが示唆された。ヒト ER α 進行卵巣癌において AI は治療法として有効である可能性が示された。

○○○ MEMO ○○○

協 賛

一般財団法人 山口内分泌疾患研究振興財団
公益財団法人 宮城県対がん協会

アストラゼネカ株式会社

あすか製薬メディカル株式会社
仙台和光純薬工業株式会社

あすか製薬株式会社
アブカム株式会社
小野薬品工業株式会社
オリンパスメディカルサイエンス販売株式会社
科研製薬株式会社
株式会社キアゲン
日本ベクトン・ディッキンソン株式会社
トミーデジタルバイオロジー株式会社
ロッシュ・ダイアグノスティックス株式会社

(順不同)

上記の企業、団体にこの場を借りて御礼申し上げます。

第15回ホルモンと癌研究会
会長 伊藤 潔