

総説

子宮体癌の分子生物学的発生機序

吉本賢史*, 江口礼好*, 柳沼裕二**

Molecular carcinogenesis of endometrial cancer

Masafumi Yoshimoto*, Ayami Eguchi*, Yuji Yaginuma**

Key words: endometrial, cancer, carcinogenesis, genetics

受付日 2014 年 10 月 16 日 採択日 2014 年 12 月 24 日

*熊本大学大学院保健学教育部 **熊本大学大学院生命科学研究部 構造機能解析学

投稿責任者: 柳沼裕二 yaginuma@kumamoto-u.ac.jp

I. はじめに

子宮体癌は、日本で 1 年間に約 12,000 人が発症し、約 2,000 人が死亡している疾患である。1980 年には日本での子宮癌の 2 割が子宮体癌で、8 割が子宮頸癌であったが、現在は子宮癌の約半数を子宮体癌が占めるようになった。子宮体癌の発生には、他の悪性腫瘍と同様、細胞増殖やアポトーシス、血管新生などに関与する様々な遺伝子異常が蓄積することが明らかになってきたが、現在でも手術や化学療法、放射線療法による積極的な治療を行っているにも関わらず多くの患者が再発・死亡している¹⁾。子宮体癌の約 90%は散発性で、その発症は年齢と大きく相関し、45-65 歳で劇的に増加する²⁾。しかし、一部の子宮体癌は遺伝性で、若年者に発症する³⁾。遺伝性の子宮体癌は、DNA 修復遺伝子に胚性変異を伴った遺伝性非ポリポーシス性大腸癌症候群に関連して生じることが多く、その発症リスクは一般女性の約 10 倍である^{4,5)}。また、外因的・内因的なエストロゲン状態の持続は、正常子宮内膜や間質の増殖を促し発症に関与する²⁾。その他の危険因子として、外来性のエストロゲン刺激 (長期間のエストロゲン療法やタモキシフェンによる乳癌治療など)、肥満、糖尿病、未経産、初潮年齢が早いことなどが挙げられる。また、多嚢胞性卵巣症候群やエストロゲン産生腫瘍は高頻度に子宮体癌を発生する。いず

れの危険因子も高エストロゲン状態と関連する。

1983 年 Bockman は、病理組織学的形態、臨床態度、疫学により子宮体癌をタイプ 1 とタイプ 2 に分類した (表 1)⁶⁾。タイプ 1 腫瘍は子宮体癌の約 80% を占め、主に類内膜腺癌の組織型を示し、エストロゲン刺激の持続が発症に関与する。それに対して、タイプ 2 腫瘍は非類内膜腺癌といわれ、主に漿液性腺癌や明細胞腺癌からなり、エストロゲン刺激とは関係なく発症に至る (図 1)⁷⁾。また臨床の場では、類内膜腺癌-非類内膜腺癌の混合型が存在するが、この型に対する解釈は 2 通り存在する。1 つは、分子生物学的解析により、非類内膜腺癌部分には類内膜腺癌に特徴的な分子生物学的異常が認められることから、類内膜腺癌の一部が非類内膜腺癌へ進行したと考えられる。2 つ目は、高異型類内膜腺癌と非類内膜腺癌とのグレーゾーンであるという解釈である⁶⁾。

本稿では子宮体癌の大部分を占めるタイプ 1 およびタイプ 2 腫瘍について概説する。

II. タイプ 1 腫瘍

タイプ 1 腫瘍は子宮体癌の 80%を占め、主に閉経前後の女性に発症する。腫瘍形成にはエストロゲン刺激の持続やエストロゲン受容体、プロゲステロン受容体が重要で、大部分が子宮内膜異型増殖症を前

表 1 子宮体癌のタイプ1およびタイプ2の特徴

	タイプ1	タイプ2
組織型	高分化な類内膜腺癌	低分化な類内膜腺癌 漿液性腺癌、明細胞腺癌
発生頻度	80%	20%
年齢	閉経前~閉経前後 (50-60 歳)	閉経後 (60 歳以上)
危険因子	Unopposed estrogen 状態	p53 signature
異型の強さ	低異型	高異型
前癌病変	子宮内膜異型増殖症	子宮内膜上皮内癌
エストロゲン刺激	関係あり	関係ない
臨床態度	緩徐	侵攻性
予後	良い	悪い

癌病変として生じる³⁾。タイプ1腫瘍は主に高分化な類内膜腺癌だが、稀にみられる粘液腺癌もタイプ1腫瘍に含まれる^{3,6)}。腫瘍細胞は一般的に低異型で予後は良好であるが、高異型の場合予後は悪い⁸⁾。分子生物学的特徴は、DNA ミスマッチ修復遺伝子の異常、*PTEN* (Phosphatase and Tensin Homolog Deleted from Chromosome 10)異常、*CTNNB1* (Catenin Beta 1)蓄積、*K-Ras* (Kisten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog)変異、マイクロサテライト不安定性などで、これらは子宮内膜異型増殖症の段階から認められる早期現象である。一方、*p53* 変異、*HER2* 過剰発現、*p16* 不活化などは後期現象と考えられている³⁾。

1. 子宮内膜増殖症

1994年、WHO (World Health Organization)は、子宮内膜の過剰増殖を細胞異型と構造異型の有無により分類した(図2)。

子宮内膜異型増殖症の17-43%にタイプ1腫瘍が発生し、その密接な関連を支持する多くの所見が報告されている⁸⁾。例えば、*PTEN* 変異は子宮内膜増殖症の19-55%に認められ、さらに異型のない子宮内膜増殖症と比較して、大部分の子宮内膜異型増殖

症や子宮体癌で *PTEN* 発現が減少または喪失している^{9,10,11)}。また *K-Ras* 変異が子宮内膜増殖症の16%に、さらに *CTNNB1* 変異が13%に認められる^{3,7,11,12)}。これら報告から、*PTEN*, *K-Ras*, *CTNNB1* 変異は子宮体癌の発癌における早期現象であり、子宮内膜増殖症から浸潤癌への進行に重要である(図3)。

また最近 WHO は、タイプ1腫瘍の前癌病変の新たな分類として子宮内膜上皮内腫瘍を提唱した。子宮内膜上皮内腫瘍は単クローン性増殖を示す良性の腺上皮で、組織学的に腺構造の占拠領域が間質を越え(腺管/間質>1)、病変が1mm以上のものをいう¹³⁾。

2. タイプ1腫瘍の分子生物学的特徴

1) DNA ミスマッチ修復遺伝子の異常とマイクロサテライト不安定性

MLH1 (mutL homolog 1), *MSH2* (mutS homolog 2), *MSH6* (mutS homolog 6), *PMS2* (Postmeiotic Segregation Increased 2)はDNAのミスマッチを修復するため、その異常は遺伝子変異の蓄積やマイクロサテライト(短いDNAの繰り返し配列)の不安定性を招き、発癌へと至る⁹⁾。DNA ミスマッチ修復遺伝

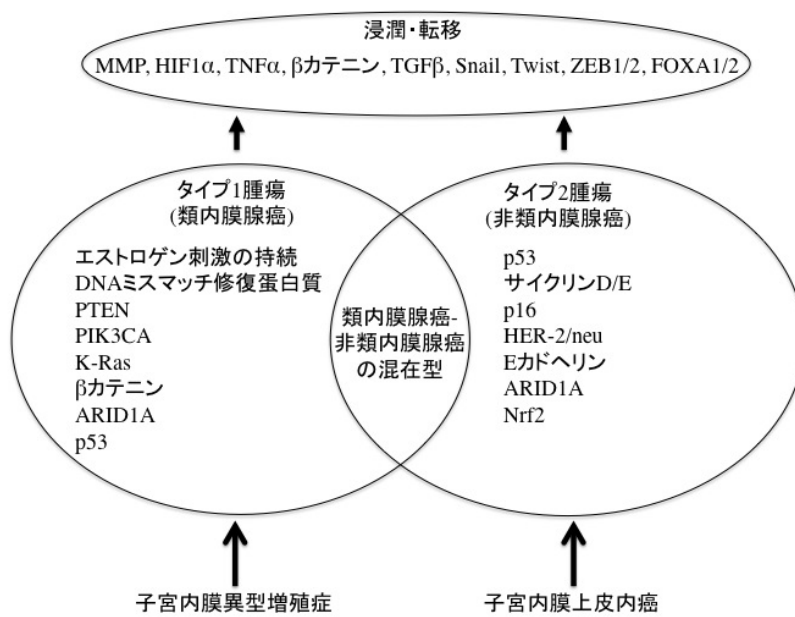


図 1 子宮体癌の発癌、進展、転移に関する主な蛋白質：タイプ 1 腫瘍ではエストロゲン刺激の持続や DNA ミスマッチ修復遺伝子、PTEN、K-Ras、βカテニンの異常が特徴である。一方タイプ 2 腫瘍では、p53 変異が早期からみられ、エストロゲン非依存性に発生する。さらに癌細胞周囲の微小環境は、腫瘍細胞の浸潤・転移を促す。

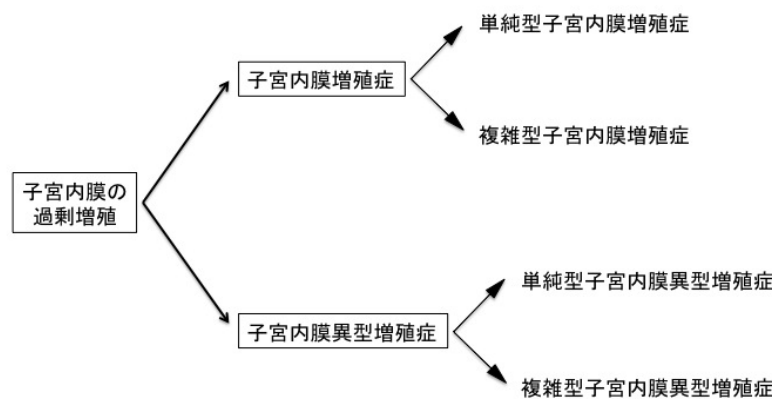


図 2 WHO による子宮内膜の過剰増殖状態の分類：細胞異型の有無により、異型のないものを子宮内膜増殖症、異型のあるものを子宮内膜異型増殖症という。さらに構造異型が軽~中等度のものを単純型、高度なものを複雑型と分類される。

子の胚性変異は遺伝性非ポリポーシス性大腸癌症候群を生じ、大腸癌以外にも乳癌や卵巣癌、子宮体癌を合併することが知られている⁸⁾。遺伝性非ポリポーシス性大腸癌症候群に合併した子宮体癌患者の 75%にマイクロサテライト不安定性がみられるが、散発性の子宮体癌でも 17-25%に認められる^{6,7,14)}。特に、散発性の子宮体癌の 45%に *MLH1* プロモーター領域の過剰メチル化がみられ、この異常はマイクロサテライト不安定性を呈する散発性子宮体癌の 91%で認められる。つまり散発性子宮体癌のマイクロサテライト不安定性は、主に *MLH1* の機能不活化が原因で生じると考えられている^{7,9,15,16)}。

2) *PTEN*

PTEN は脂質性ホスファターゼで、PIP3 (Phosphatidylinositol 3,4,5 Trisphosphate)を脱リン酸化し Akt の活性化を抑制する蛋白質である。また、p27 発現増加による細胞周期停止、アポトーシスの誘導、p53 の安定化とその転写活性化の促進といった多様な癌抑制機能をもつ (図 4)^{3,7)}。*PTEN* は様々な癌で異常が報告されているが、子宮内膜増殖症や子宮体癌でも高頻度に異常が報告され、主に以下の原因によりその機能が喪失している。(1) *PTEN* 体細胞性変異がタイプ 1 腫瘍の 83%に認められる^{10,17)}。(2) *PTEN* の位置する染色体 10q 領域の LOH (loss of heterozygosity)が子宮体癌の 40%で認められる^{6,18)}。(3) *PTEN* プロモーター領域の過剰メチル化は、

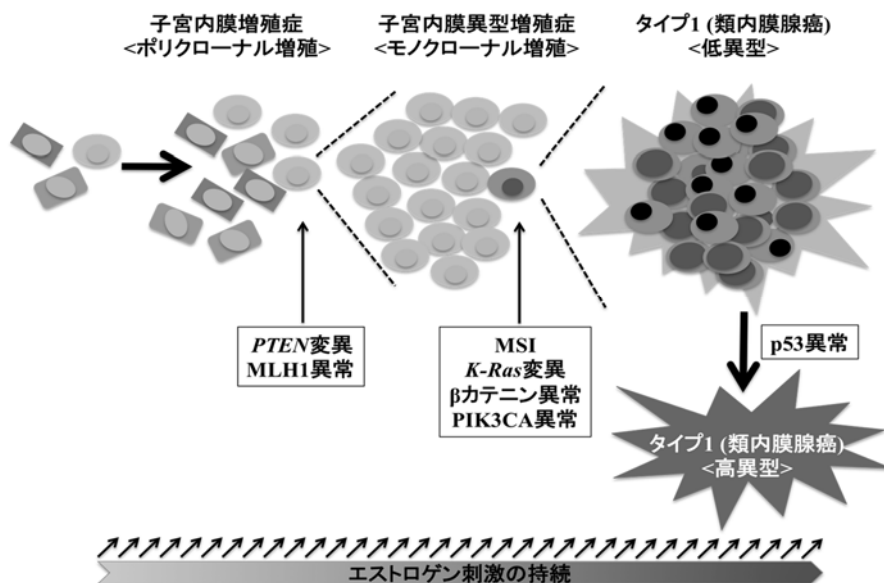


図3 タイプ1腫瘍の分子生物学的発癌機序: タイプ1腫瘍は子宮内膜増殖症を前癌病変にPTENやK-Ras、βカテニンなどの異常を被り発生する。

PTEN 異常がみられる腫瘍の約 20%に生じる (表2)^{3,6)}。これら異常による PTEN 機能不活化は、Akt の活性化を介して、細胞周期の促進やアポトーシス抑制、蛋白質合成促進、発癌や癌の進行に寄与する。

3) PIK3CA

PIK3CA (Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase, Catalytic Subunit Alpha)は染色体 3q26.32 に位置し、非蛋白質キナーゼ PI3K の触媒サブユニットである p110 α をコードする。PI3K 構成要素である p85 α に SH2 ドメインを持つ標的受容体や蛋白質が結合することで、p110 α が基質に作用する。PI3K は主に、PIP3 産生による Akt の活性化や Ras の活性化を引き起こす (図4)。PIK3CA 変異はエクソン9と20に集中し、PI3K の恒常的な活性化を引き起こし、PI3K/Akt 経路を活性化することで細胞増殖や浸潤を招く。この PIK3CA 変異は、タイプ1腫瘍の52%、タイプ2腫瘍の33%に認められるが、子宮内膜増殖症では7%程度なため、子宮内膜上皮内癌から浸潤癌への進展に関与することが示唆されている^{1,11,19)}。さらに、p85 α をコードする PIK3R1 (Phosphoinositide-3-Kinase, Regulatory Subunit 1)変異もタイプ1腫瘍の43%、タイプ2腫瘍の12%に認められる (表2)²⁰⁾。

4) K-Ras

Ras 経路は様々な悪性腫瘍で異常活性化がみられ、子宮体癌でも高頻度に異常をきたしている。PIK3CA 変異と同様に、K-Ras 変異はエクソン1,12,13に集中し、これら体細胞変異で恒常的な活性化を獲得した K-Ras は、下流の標的の蛋白質をリン酸化することでシグナルカスケードを活性化する。特に重要なのは核内へ移行した活性化 ERK (Extracellular Signal-regulated Kinase)による転写因子の活性化で、細胞の増殖や成長、アポトーシス抑制などを引き起こす (図4)。K-Ras のコドン1,12,13における変異は、子宮体癌の19-46%、タイプ1腫瘍の10-30%に認められる^{3,6,7,11,21)}。また Ras の標的蛋白質である BRAF (V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B)体細胞変異は子宮内膜増殖症の11%、子宮体癌の21%にみられる (表2)²⁾。さらに細胞増殖を抑制する RASSF1A (Ras Association (RalGDS/AF-6) Domain Family Member 1)はプロモーター領域の過剰メチル化により不活化されている⁶⁾。このように、子宮体癌において Ras 経路は高頻度に異常活性化し、細胞増殖を促進する。

5) CTNNB1

染色体3p21に位置する CTNNB1 はβカテニンをコードし、細胞骨格のアクチンフィラメントと細胞

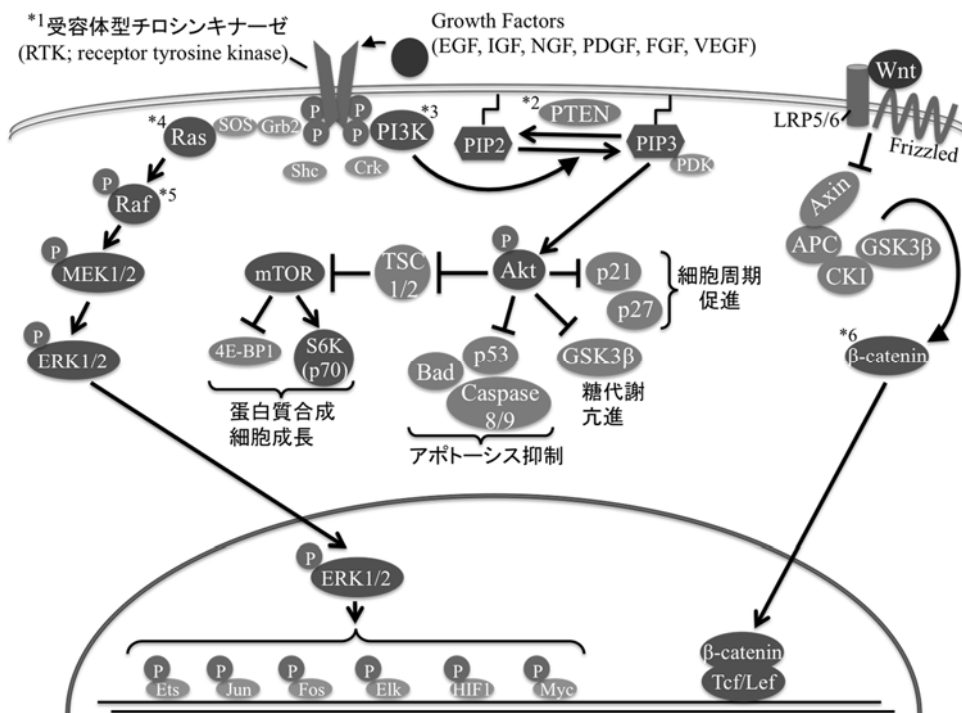


図4 シグナル経路と子宮体癌で認められる異常：子宮体癌では様々なシグナル経路の構成要素に異常が認められる。*1~6の蛋白質の異常についてはその詳細を表2に示した。

表 2 子宮体癌と主なシグナル経路異常

受容体型チロシンキナーゼの過剰発現	
*1 EGFR	タイプ1腫瘍での過剰発現46% タイプ2腫瘍での過剰発現36%
*1 HER2	増幅 21% タイプ2腫瘍での過剰発現18-61%
PI3K-Akt経路の異常	
*2 PTEN	(1) 体細胞変異 83% (2) LOH 40% (3) 過剰メチル化 20%
*3 PI3K	(1) <i>PIK3CA</i> 変異 39% (タイプ1腫瘍) <i>PIK3CA</i> 変異 33% (タイプ2腫瘍) (2) <i>PI3R1</i> 変異 43% (タイプ1腫瘍) <i>PI3R1</i> 変異 12% (タイプ2腫瘍)
Rasシグナル経路の異常	
*4 K-Ras	体細胞変異 19-46%
*5 BRAF	体細胞変異 21%
Wnt-βカテニン経路の異常	
*6 βカテニン	核への蓄積 31-47% (1) <i>CTNNB1</i> の体細胞変異 20% (2) <i>APC</i> のLOH 24.3% (3) <i>APC</i> の過剰メチル化46.6%

表 3 子宮体癌と主な細胞周期の異常

細胞周期の異常	
*1 p53	(1) <i>p53</i> 変異 10-20% (タイプ1腫瘍) (2) <i>p53</i> の異常蓄積 16-46% (タイプ1腫瘍) (3) <i>p53</i> 変異 90% (漿液性腺癌) (4) <i>p53</i> の異常蓄積 86% (漿液性腺癌) (5) LOH 100% (漿液性腺癌)
*2 p16	遺伝子の変異、欠損、過剰メチル化による <i>p16</i> の不活化 40% (タイプ2腫瘍)
*3 Cyclin D	過剰発現 46%
*4 p27	発現減少 71%
*5 Cyclin E	過剰発現 39%

膜上の E カドヘリンを連結させることで細胞接着や細胞増殖、分化、正常な組織構築の維持を行っている。通常 Wnt (Wingless-Type MMTV Integration Site Family) シグナルがないとき、 β カテニンは APC (Adenomatous Polyposis Coli)/GSK-3 β (Glycogen Synthase Kinase 3 Beta)/Axin (Axis Inhibition Protein)/CKI (Casein Kinase 1) 複合体によりユビキチン・プロテアソーム系で分解されるが、*CTNNB1* のエクソン 3 の変異は β カテニンの分解を抑制し、細胞質や核への蓄積を招く⁹⁾。その結果 β カテニンは Tcf (Transcription Factor 4)/Lef (Lymphoid Enhancer-Binding Factor) 転写因子と複合体を形成し、Wnt/ β カテニン経路の下流標的遺伝子である *Myc* や *Cyclin D* の転写を活性化することで腫瘍形成を促進する (図 4)。タイプ 1 腫瘍において *CTNNB1* 変異は約 20% にみられ、 β カテニンの核への蓄積は 31-47% に認められる^{3,7,22,23,24)}。一方、20% 以上の子宮体癌では *CTNNB1* 変異とは無関係に β カテニンの蓄積がみられることから、この経路の他の構成要素が異常をきたし β カテニンを安定化させていることが示唆されている²⁵⁾。例えば、*APC* が局在する染色体 5q21 領域の LOH が 24% の症例で、プロモーター領域の過剰メチル化が 47% で認められる (表 2)²³⁾。

6) ステロイド受容体

エストロゲン受容体およびプロゲステロン受容体はリガンドが結合すると二量体を形成し、核に移行して標的遺伝子の発現を調整する。

エストロゲン受容体 (ER: estrogen receptor) は ER α と ER β に分類される。ER α は細胞増殖を促進するが、ER β は ER α の機能を制御し、細胞増殖を抑制する⁴⁾。ER α の mRNA および蛋白質の発現は正常子宮内膜から子宮体癌が進行するにつれて減少し、ER β は変化しない。つまり、癌が進行するにつれて ER α /ER β が減少することが示唆されている。また正常子宮内膜には存在しない ER α エクソン 5 のスプライスバリエントは、子宮内膜増殖症と比較して子宮体癌で著明に増加し、リガンド非依存性に恒常的に標的遺伝子の発現を活性化する^{4,26,27)}。

プロゲステロン受容体 (PR: progesterone receptor)

には PR-A と PR-B が存在し、PR-A が ER の転写活性化を抑制する。正常子宮内膜では PR-A および PR-B はどちらも同程度に発現しているが、子宮体癌では PR 蛋白質の減少が報告され、PR-A または PR-B の喪失がみられる^{27,28)}。PR による ER 抑制がない状態でエストロゲンに暴露すると、癌リスクが 2-10 倍に増加するという報告がある²⁹⁾。

7) ARID1A

ARID1A (AT Rich Interactive Domain 1A) は染色体 1p36 に位置し、核で SWI/SNF (Switch/Sucrose Non Fermentable) と複合体を形成することでクロマチンリモデリングに関与し、遺伝子発現を調節している。*ARID1A* の機能不活化は細胞周期を進行させ、発癌にいたる。

卵巣類内膜腺癌の 30% および明細胞腺癌の 50% で *ARID1A* 変異が認められる。さらに子宮体癌においては、低異型類内膜腺癌の 29% および高異型類内膜腺癌の 39%、明細胞腺癌の 26% に *ARID1A* 発現喪失が認められる³⁰⁾。また類内膜腺癌の 40% に *ARID1A* 変異が認められる³¹⁾。この結果から、卵巣および子宮体部の類内膜腺癌と明細胞腺癌は、類似した発癌機序であることが示唆される。

8) p53

p53 は染色体 17q に位置し、DNA 損傷などの様々な細胞ストレスに反応して細胞増殖を停止する癌抑制遺伝子である。*p53* はストレスに応じて核に蓄積し、Chk 1/2 (Checkpoint Kinase 1/2) や p38, JNK (c-Jun N-Terminal Kinase) などの機能で活性化され、標的遺伝子の転写を活性化する。標的遺伝子には細胞周期を G1 期で停止する *p21* や G2 期で停止する *14-3-3 σ* , *GADD45* (Growth Arrest And DNA-Damage-Inducible)、アポトーシスを誘導する *Bax* (BCL2-Associated X Protein), *Noxa*, *Puma*, *PTEN* などがあり、細胞の癌抑制機能の要となっている。タイプ 1 腫瘍における *p53* 変異は 10-20%、*p53* の蓄積は 16-40% にみられ、その大部分が grade 3 である。つまり *p53* 異常はタイプ 1 腫瘍形成の後期現象であると考えられている (表 3)^{4,6,32,33)}。

III. タイプ 2 腫瘍

タイプ 2 腫瘍は主に、漿液性腺癌、明細胞腺癌、低分化な類内膜腺癌からなる。比較的高齢の女性に多く、エストロゲン非依存性に腫瘍が形成される点がタイプ 1 と大きく異なる。またタイプ 2 腫瘍は一般的に高異型かつ攻撃的な病態を呈し、予後は悪い²²⁾。大部分のタイプ 2 腫瘍は *p53* 変異が特徴的で、タイプ 1 腫瘍にみられた分子生物学的異常を欠いている。つまり、*p53* 変異とその他の遺伝子の変異や LOH によって *de novo* 経路により、漿液性子宮内膜上皮内癌を経て生じる (図 5)^{6,9)}。一方、一部のタイプ 2 腫瘍では *p53* 変異に加えてマイクロサテライト不安定性や *PTEN* 変異などのタイプ 1 腫瘍に特徴的な分子生物学的異常が認められる。このような腫瘍はタイプ 1 腫瘍が脱分化することで生じたと考えられ、タイプ 1 腫瘍とタイプ 2 腫瘍が病理学のおよび臨床的に混在している²⁵⁾。

漿液性腺癌は子宮体癌の約 10% を占める。腫瘍の進行が速く、大部分が進行期ステージで予後は悪い。この腫瘍は萎縮した子宮内膜に生じる漿液性子宮内膜上皮内癌から進行すると考えられ、漿液性腺癌の 89% で両者の共存がみられる²²⁾。2004 年には Wenxin Zheng らが、萎縮した子宮内膜に *p53* 変異による *p53* の蓄積 (*p53* signature) が生じ、子宮内膜乳頭状異形成を経て、子宮内膜上皮内癌が発生することを報告した (図 5)。また子宮内膜乳頭状異形成、子宮内膜上皮内癌、漿液性腺癌の病変部においては、*p53* のエクソン 5-8 領域に同一変異を保有しているという報告もある^{22,34)}。

明細胞腺癌は子宮体癌の約 5% を占め、グリコーゲンの蓄積により淡明にみえる。病理組織学的に子宮内膜および卵巣に生じる明細胞腺癌は類似しており、分子生物学的にも *PTEN* 変異や *PIK3CA* 変異が高頻度にみられることや、*p53* の異常が低頻度であるという特徴も類似している。

1. タイプ 2 腫瘍の分子生物学的特徴

1) *p53*

子宮内膜上皮内癌の 78%、漿液性腺癌の 90% に *p53* 変異を認める (図 6)。加えて *p53* が局在する染色体 17p の LOH が漿液性子宮内膜上皮内癌の 43%、漿液性腺癌の 100% にみられる^{33,35)}。また、子宮内膜上皮内癌の 79%、漿液性腺癌の 86% に *p53* の過剰発現を認める (表 3)。これらの報告から、*p53* 変異および *p53* の過剰発現は漿液性腺癌形成に重要な現象で、腫瘍形成の早期に生じ、上皮内癌、漿液性腺癌へ形質転換させることが示唆される³²⁾。

2) 細胞周期

細胞周期は間期、DNA 複製、細胞分裂からなり、その進行は周期的に活性化されるサイクリン依存性キナーゼ (CDK: Cyclin dependent kinase) と、CDK を阻害する蛋白質により厳密に制御されている。

p16 は *p16INK4a* にコードされる蛋白質で、サイクリン D/CDK 複合体を阻害する。サイクリン D/CDK 複合体は癌抑制遺伝子の Rb をリン酸化・不活化することで E2F を遊離させる。遊離 E2F は標的遺伝子の転写を活性化し、細胞周期を G1 期から S 期へと進行させる (図 6)。*p16* は遺伝子変異や欠損、プロモーターの過剰メチル化でタイプ 2 腫瘍の約 40% で不活化している^{36,37)}。また機序は不明だが、類内膜腺癌と比べて、約 90% の漿液性腺癌で *p16* の過剰発現がみられることから、漿液性腺癌の新たなマーカーとして注目されている^{38,39)}。加えて、サイクリン D の過剰発現が 46% の子宮体癌で認められ、その発現と腫瘍の進行が関係している (表 3)⁴⁰⁾。

p21 や *p27* は、DNA 損傷をはじめとするストレスに応じて *p53* の作用で発現が亢進し、サイクリン E/CDK2 複合体やサイクリン A/CDK2 複合体を阻害することで、細胞周期を停止する (図 6)。様々な悪性腫瘍でその異常が報告されているが、特に *p27* は子宮体癌の 71% でその発現が減少し、サイクリン E は 39% で過剰発現している (表 3)^{41,42,43)}。

3) *HER-2/neu* 及び *EGFR*

HER-2/neu は *c-erbB2* (V-Erb-B2 Avian Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog 2) に

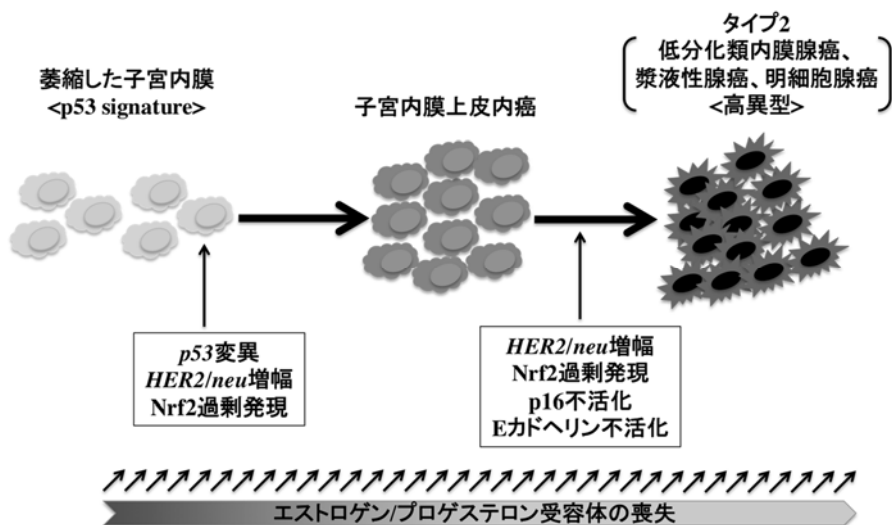


図5 タイプ2腫瘍の分子生物学的発癌機序：タイプ2腫瘍はエストロゲン非依存性で早期に$p53$変異を被ることで、子宮内膜上皮内癌を前癌病変として生じる。

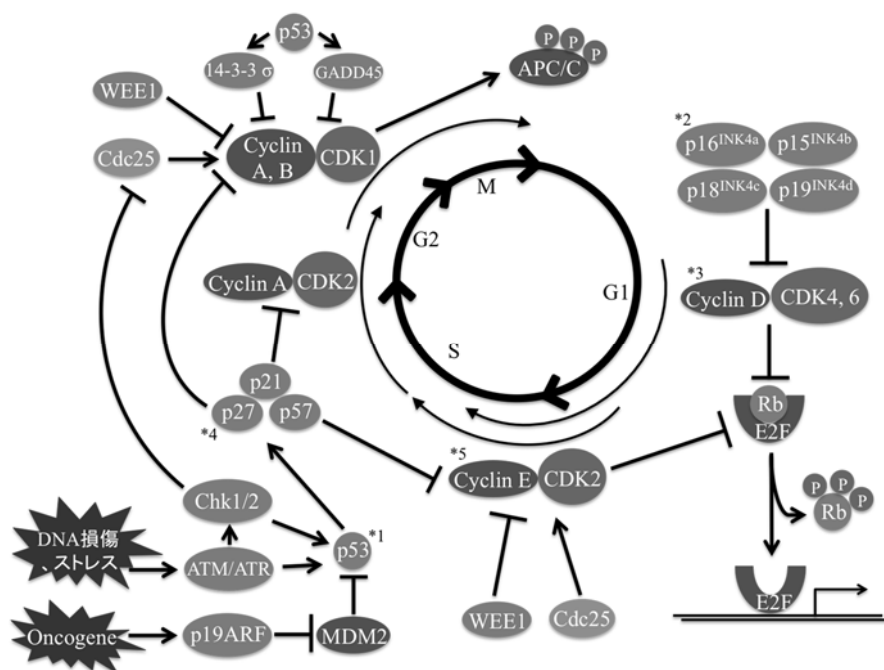


図6 細胞周期と子宮体癌で認められる異常：細胞周期を制御する様々な構成要素に異常がみられる。*1~5の蛋白質にみられる異常についてはその詳細を表3に示した。

コードされる膜受容体型チロシンキナーゼで、他のEGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)ファミリーとヘテロダイマーを形成し、細胞の増殖や分化を制御する。HER-2/neuの過剰発現は乳癌や卵巣癌の25-30%にみられ、チロシンキナーゼドメインの自己活性化を招き、シグナル経路の活性化と細胞増殖や形質転換を引き起こす(図4)。免疫染色による解析の結果、HER-2/neuの過剰発現はタイプ2腫瘍の18-61%でみられ、HER-2/neuの増幅は21%の子宮体癌で認められる^{44,45,46}。また、HER-2/neuの過剰発現

を示す子宮体癌患者において、化学療法および放射線療法による治療効果が改善したという報告もある⁴⁶。加えて、同じチロシンキナーゼ型の受容体であるEGFRは、タイプ1腫瘍の46%とタイプ2腫瘍の36%で過剰発現し、予後不良と関係する(表2)⁴⁷。

4) CDH1

癌抑制遺伝子CDH1 (Cadherin 1)がコードするEカドヘリンは、膜貫通蛋白質でカテニンと複合体を

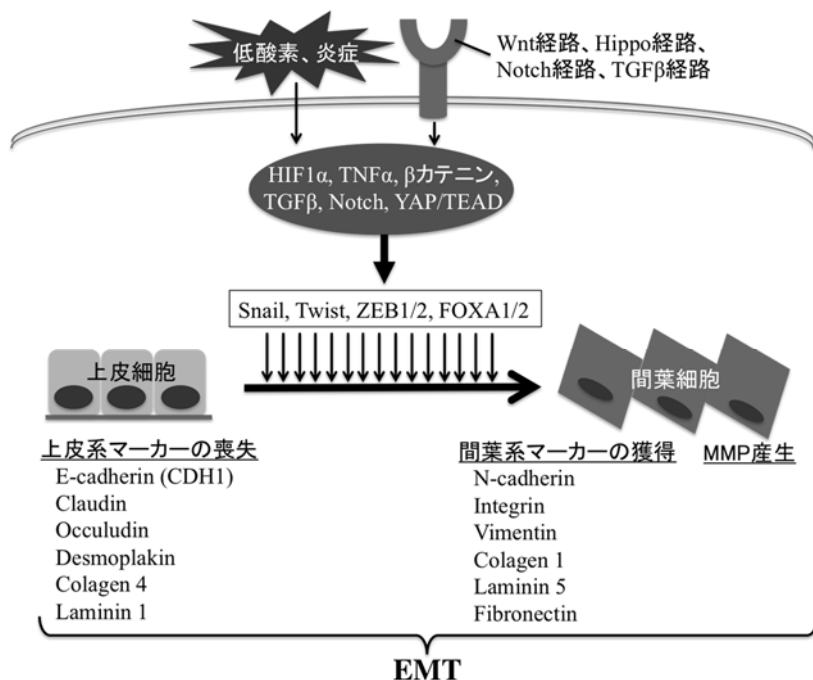


図 7 EMT の機序：癌細胞周囲の微小環境は様々なシグナルを介して細胞に EMT を生じさせ、浸潤・転移に有利な状況をつくる。

形成することでアクチン細胞骨格と連結している。E カドヘリンの発現減少は、細胞間の凝集力が喪失し、腫瘍細胞の運動性を亢進させ、さらに上皮間葉転換を引き起こすことで転移を促進する³⁾。CDH1 の体細胞変異は稀であるが、LOH やプロモーター領域の過剰メチル化、転写因子 Snail (Snail Family Zinc Finger 1), Slug, ZEB1 (Zinc Finger E-Box Binding Homeobox 1), HMGA2 (High Mobility Group AT-Hook 2), Twist (Twist Family BHLH Transcription Factor 1) による転写抑制によりタイプ 1 腫瘍の 5-40%、タイプ 2 腫瘍の 80-90% で、その蛋白質が減少している^{37,48,49)}。

5) Nrf2

Nrf2 (NF-E2-Related Factor 2) は、細胞内の酸化還元反応を調節する転写因子で、主に抗酸化作用を示す。Nrf2 は通常、SCF Keap1 (Kelch-Like ECH-Associated Protein 1) E3 転移酵素により低いレベルに維持されている⁵⁰⁾。しかし Nrf2 異常は発癌に関与するだけでなく、その下流蛋白質の過剰発現を介して、化学療法への抵抗性を癌細胞に獲得させる。Nrf2 蛋白質は類内膜腺癌の 6%、漿液性腺癌の 68%、明細胞腺癌の 13% で発現し、癌細胞に化学療法への抵抗性を与える。また、子宮内膜乳頭状異形成の 40%、漿液性子宮内膜上皮内癌の 44% にも発現を認

めることから、Nrf2 は腫瘍進行の早期現象とも関係することが示唆される^{51,52)}。

IV. 子宮体癌の浸潤・転移

転移とは癌細胞が原発部位から遠隔の組織へ広がることで、他の悪性腫瘍同様、子宮体癌の転移例も予後は悪い。転移は基本的に、(1) 癌細胞の浸潤、(2) 血管内進入、(3) 血管外遊出、(4) 遠隔臓器での増殖の 4 つのステップからなるが、特に、転移開始の際に最も重要なステップとなるのが EMT (epithelial mesenchymal transition: 上皮間葉転換) である (図 7)。EMT は、E-カドヘリンの減少や MMP (matrix metalloprotease) を増加させ、癌細胞の浸潤・転移に寄与する。例えば、E-カドヘリンは、アクチンと結合することで細胞間接着を維持しているため、E-カドヘリンの減少は癌細胞と基底膜の接着や癌細胞間の接着を失くし、原発巣から癌細胞を遊離しやすくする。また MMP は E-カドヘリンの分解や細胞間接着を引き起こし、細胞の浸潤に関与する。

EMT を起こす原因として癌細胞周囲の環境が挙げられる。例えば低酸素環境下では、増殖した癌細胞は血管からの酸素や栄養供給が追いつかず、低酸素への応答性を獲得する。その中心を担うのが HIF (Hypoxia-Inducible Factor) である。HIF は通常の酸素

下ではユビキチン・プロテアソーム系で分解されるが、低酸素時は安定化し核へ移行して遺伝子の転写を活性化する。子宮体癌において HIF 発現が亢進 (49%)し、 β カテニンを介して転写因子 Snail の発現亢進 (28.7%)や、直接 Twist の発現を増加 (57%)させることで E-カドヘリンが抑制されている^{53,54})。加えて HIF は低酸素反応性エレメントに結合し血管新生因子である VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)の転写も活性化する。子宮体癌において VEGF 発現と浸潤、リンパ節転移が相関する⁵⁵)。

また2つ目の原因として炎症がある。癌細胞が正常組織の構造を破壊すると、白血球が急性反応を引き起こす。その中でも特にマクロファージは、間質の再構築のため MMP や種々の増殖因子、VEGF を産生する。TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α)は、Snail や β -カテニンの発現を促進しEMT を引き起こす (図 5)。

EMT に加え、子宮体癌の浸潤・転移と関係する異常がいくつか報告されている。例えば、転写因子 EVT5 (Ets variant 5)発現増加 (84.9%)は、MMP2 を増加 (90.5%)させ間質の分解を促進することで子宮体癌の筋層浸潤に関与する⁵⁶)。また転写因子 RUNX1 (Runt-Related Transcription Factor)は浸潤癌で発現が増加しているため、子宮体癌の浸潤に関与していることが示唆される⁵⁷)。

V. おわりに

子宮体癌は比較的早期の段階から不正性器出血の症状が現れる。そのためスクリーニング検査としての細胞診の有用性が、子宮頸癌の細胞診のように認められてはいない。しかし、我が国において毎年約 2,000 人が子宮体癌により死亡している現状を考えれば、早期診断が治療成績の向上に大切であり、そのためには、さらなる分子生物学的な子宮体癌の発生機序の解明が重要である。また新たに開発された全ゲノムシーケンスや全遺伝子シーケンスを用いて生検で得られた子宮体癌組織を解析することで、今後患者個々の発癌機序を明らかにすることが可能になる。つまり新たな早期診断法の開発や各々の患者に見合ったオーダーメイドによる治療

法の開発による子宮体癌の治療成績の向上が期待される。

参考文献

- 1) Hayes M.P., et al. Molecular alterations in uterine serous carcinoma. *Gynecol Oncol.*, 116:286-289, 2010.
- 2) D'Andrilli G., et al. New insights in endometrial carcinogenesis. *J Cell Physiol.*, 227:2842-2846, 2012.
- 3) Liu F.S., Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. *Taiwan J Obstet.*, 46:26-32, 2007.
- 4) Ryan A.J., et al. Endometrial cancer. *Cell Tissue Res.*, 322:53-61, 2005.
- 5) Dunlop M.G., et al. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet.*, 6:105-110, 1997.
- 6) Matias-Guiu X., et al. Molecular pathology of endometrial carcinoma. *Histopathology*, 62:111-123, 2013.
- 7) Doll A., et al. Novel molecular profiles of endometrial cancer—new light through old windows. *J Steroid Biochem Mol Biol.*, 108:221-229, 2008.
- 8) Horn L.C., et al. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: an update. *Ann Diagn Pathol.*, 11:297-311, 2007.
- 9) Llobet D., et al. Molecular pathology of endometrial carcinoma: practical aspects from the diagnostic and therapeutic viewpoints. *J Clin Pathol.*, 62:777-785, 2009.
- 10) Mutter G.L., et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst.*, 92:924-930, 2000.
- 11) Sasaki H., et al. Mutation of the Ki-ras protooncogene in human endometrial hyperplasia and carcinoma. *Cancer Res.*, 53:1906-1910, 1993.
- 12) Saegusa M., et al. β -Catenin mutations and aberrant nuclear expression during endometrial tumorigenesis. *Br J Cancer.*, 84:209-217, 2001.
- 13) Owings R.A., et al. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Arch Pathol Lab Med.*, 138:484-491, 2014.

- 14) Gurin C.C., et al. Causes and consequences of microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Cancer Res.*, 59:462-466, 1999.
- 15) Esteller M., et al. MLH1 promoter hypermethylation is associated with the microsatellite instability phenotype in sporadic endometrial carcinomas. *Oncogene*, 17:2413-2417, 1998.
- 16) Esteller M., et al. hMLH1 promoter hypermethylation is an early event in human endometrial tumorigenesis. *Am J Pathol.*, 155:1767-1772, 1999.
- 17) Yaginuma Y., et al. Abnormal structure and expression of PTEN/MMAC1 gene in human uterine cancers. *Mol Carcinog.*, 27:110-116, 2000.
- 18) Peiffer S.L., et al. Allelic loss of sequences from the long arm of chromosome 10 and replication errors in endometrial cancers. *Cancer Res.*, 55:1922-1926, 1995.
- 19) Meghan L., et al. A Unique Spectrum of Somatic PIK3CA (p110 α) Mutations Within Primary Endometrial Carcinomas. *Clin Cancer Res.*, 17:1331-1340, 2011.
- 20) Mary E., et al. PIK3R1 (p85 α) Is Somatic Mutated at High Frequency in Primary Endometrial Cancer. *Cancer Res.*, 71:4061-4067, 2011.
- 21) Enomoto T., et al. K-ras activation in premalignant and malignant epithelial lesions of the human uterus. *Cancer Res.*, 51:5308-5314, 1991.
- 22) Zheng W., et al. A proposed model for endometrial serous carcinogenesis. *Am J Surg Pathol.*, 35:1-14, 2011.
- 23) Moreno-Bueno G., et al. Abnormalities of the APC/beta-catenin pathway in endometrial cancer. *Oncogene*, 21:7981-7990, 2002.
- 24) Fukuchi T., et al. Beta-catenin mutation in carcinoma of the uterine endometrium. *Cancer Res.*, 58:3526-3528, 1998.
- 25) Yeramian A., et al. Endometrial carcinoma: molecular alterations involved in tumor development and progression. *Oncogene*, 32: 403-413, 2013.
- 26) Mylonas I., et al. Immunohistochemical labelling of steroid receptors in normal and malignant human endometrium. *Acta Histochem.*, 111:349-359, 2009.
- 27) Jazaeri A.A., et al. Well-differentiated endometrial adenocarcinomas and poorly differentiated mixed mullerian tumors have altered ER and PR isoform expression. *Oncogene*, 20:6965-6969, 2001.
- 28) Arnett-Mansfield R.L., et al. Relative expression of progesterone receptors A and B in endometrioid cancers of the endometrium. *Cancer Res.*, 61:4576-4582, 2001.
- 29) Hecht J.L., et al. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol.*, 24:4783- 4791, 2006.
- 30) Wiegand K.C., et al. Loss of BAF250a (ARID1A) is frequent in high-grade endometrial carcinomas. *J Pathol.*, 224:328-3333, 2011.
- 31) Guan B., et al. Mutation and loss of expression of ARID1A in uterine low-grade endometrioid carcinoma. *Am J Surg Pathol.*, 35:625-632, 2011.
- 32) Sherman M.E., et al. p53 in endometrial cancer and its putative precursors: evidence for diverse pathways of tumorigenesis. *Hum Pathol.*, 26:1268-1274, 1995.
- 33) Yaginuma Y., et al. Analysis of the p53 gene in human uterine carcinoma cell lines. *Cancer Res.*, 51:6506-6509, 1991.
- 34) Zheng W., et al. Endometrial glandular dysplasia: a newly defined precursor lesion of uterine papillary serous carcinoma. Part I: morphologic features. *Int J Surg Pathol.*, 12:207-223, 2004.
- 35) Tashiro H., et al. p53 gene mutations are common in uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis. *Am J Pathol.*, 150:177-185, 1997.
- 36) Semczuk A., et al. p16INK4A alterations are accompanied by aberrant protein immunostaining in endometrial carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol.*, 129:589-596, 2003.
- 37) O'Hara A.J., et al. The genomics and genetics of endometrial cancer. *Adv Genomics Genet.*, 33- 47, 2012.
- 38) Reid-Nicholson M., et al. Immunophenotypic diversity of endometrial adenocarcinomas: implications for differential diagnosis. *Mod Pathol.*,

- 19:1091-1100, 2006.
- 39) Yemelyanova A., et al. Utility of p16 expression for distinction of uterine serous carcinomas from endometrial endometrioid and endocervical adenocarcinomas: immunohistochemical analysis of 201 cases. *Am J Surg Pathol.*, 33:1504-1514, 2009.
- 40) Nishimura Y., et al. Cyclin D1 expression in endometrioid-type endometrial adenocarcinoma is correlated with histological grade and proliferative activity, but not with prognosis. *Anticancer Res.*, 24:2185-2191, 2004.
- 41) Masciullo V., et al. Frequent loss of expression of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27(Kip1) in estrogen-related Endometrial adenocarcinomas. *Clin Cancer Res.*, 9:5332-5338, 2003.
- 42) Mitselou A., et al. Expression of the cell-cycle regulatory proteins (cyclins D1 and E) in endometrial carcinomas: correlations with hormone receptor status, proliferating indices, tumor suppressor gene products (p53, pRb), and clinicopathological parameters. *Eur J Gynaecol Oncol.*, 2:719-724, 2004.
- 43) Yaginuma Y., et al. Immunohistochemical analysis of ras oncogene product p21 in human endometrial carcinoma. *Acta Histochem.*, 95:23-29, 1993.
- 44) Slomovitz B.M., et al. Her-2/neu overexpression and amplification in uterine papillary serous carcinoma. *J Clin Oncol.*, 22:3126-3132, 2004.
- 45) Grushko T.A., et al. An exploratory analysis of HER-2 amplification and overexpression in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.*, 108:3-9, 2008.
- 46) Saffari B., et al. Amplification and overexpression of HER-2/neu (c-erbB2) in endometrial cancers: correlation with overall survival. *Cancer Res.*, 55:5693-5698, 1995.
- 47) Konecny G.E., et al. HER2 gene amplification and EGFR expression in a large cohort of surgically staged patients with nonendometrioid (type II) endometrial cancer. *Br J Cancer.*, 100:89-95, 2009.
- 48) Yalta T., et al. E-cadherin expression in endometrial malignancies: comparison between endometrioid and non-endometrioid carcinomas. *J Int Med Res.*, 37:163-168, 2009.
- 49) Blechschmidt K., et al. The E-cadherin repressor snail plays a role in tumor progression of endometrioid adenocarcinomas. *Diagn Mol Pathol.*, 16:222-228, 2007.
- 50) Kansanen E., et al. The Keap1-Nrf2 pathway: Mechanisms of activation and dysregulation in cancer. *Redox Biol.*, 1:45-49, 2013.
- 51) Chen N., et al. Nrf2 expression in endometrial serous carcinomas and its precancers. *Int J Clin Exp Pathol.*, 4:85-96, 2010.
- 52) Jiang T., et al. High levels of Nrf2 determine chemoresistance in type II endometrial cancer. *Cancer Res.*, 70:5486-5496, 2010.
- 53) Blechschmidt K., et al. The E-cadherin repressor snail plays a role in tumor progression of endometrioid adenocarcinomas. *Diagn Mol Pathol.*, 16:222-228, 2007.
- 54) Sivridis E., et al. Association of hypoxia-inducible factors 1alpha and 2alpha with activated angiogenic pathways and prognosis in patients with endometrial carcinoma. *Cancer*, 95:1055-1063, 2002.
- 55) Holland C.M., et al. Expression of the VEGF and angiopoietin genes in endometrial atypical hyperplasia and endometrial cancer. *Br J Cancer*, Sep 1;89(5):891-898, 2003.
- 56) Monge M., et al. ERM/ETV5 up-regulation plays a role during myometrial infiltration through matrix metalloproteinase-2 activation in endometrial cancer. *Cancer Res.*, 67:6753-6759, 2007.
- 57) Planagumà J., et al. The up-regulation profiles of p21WAF1/CIP1 and RUNX1/AML1 correlate with myometrial infiltration in endometrioid endometrial carcinoma. *Hum Pathol.*, 37:1050-1057, 2006.