

No.	22-2024	
研究課題名	Fbxo22-KDM4B axisを介した子宮内膜増殖・分化制御と発がん機序の解明	
研究代表者	太田 智彦（ 聖マリアンナ医科大学大学院医学研究科・教授 ）	
研究組織	受入教員	中西 真（ 東京大学医科学研究所・教授 ）
	分担者	呉 文文（ 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 ）
	分担者	中西 真（ 癌・細胞増殖部門癌防御シグナル分野・教授 ）

東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書(年次終了・研究完了)【国内】

共同研究報告 (年次終了)

申請者らは、SCF ユビキチンリガーゼの基質認識サブユニット Fbxo22 がエストロゲン受容体 (ER) のシグナル停止に必須で、Fbxo22 陰性乳がんは内分泌治療抵抗性で予後不良なこと、タモキシフェン (TAM) のアンタゴニスト作用には Fbxo22 による KDM4B の分解が必要で、Fbxo22 欠損により、TAM がアゴニスト作用をすることを明らかにした。本研究ではラクトフェリン (Ltf) 誘導性 Cre による子宮内膜特異的コンディショナルノックアウト ($Ltf^{Cre/+}; Fbxo22^{f/f}; Fbxo22-cKO$) マウスを作成し、Fbxo22 の欠失が子宮内膜の発情周期および発がんにおよぼす影響を解析し、2022 年度は以下の結果を得た。

マウス Fbxo22 を認識する特異抗体にて子宮内膜の免疫染色を行った。その結果、ヒト子宮内膜上皮と同様に、野生型 (WT) マウスでは発情期および発情前期 (ヒト増殖期に相当) では Fbxo22 は陰性で、発情後期 (分泌期に相当) に陽性であること、Fbxo22-cKO マウスではこれが陰性であることを確認した。

膈スミアを用いた発情周期の解析では、8 匹の WT マウスが全て発情前期 1 日、発情期 1 日、発情後期 1 日、発情休止期 1 日の 4 日の周期を示したのに対し、Fbxo22-cKO マウスでは正常周期を示したのは 1 匹のみで、他の 7 匹は全て各周期が 2~4 日と非常に遷延しており、明らかな発情周期の異常を認めた。生後 72 日の Fbxo22-cKO マウスに妊馬血清性腺刺激ホルモン (PMSG) を投与して Ltf による確実な Fbxo22 ノックアウトを誘導し、2 週間後に再び PMSG を投与、その 48 時間後にヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) を投与し発情周期を同調させた後の子宮内膜の経時的な変化を解析した。その結果、同様に処理した WT マウスの発情周期は 4~5 日であるのに対して、cKO マウスでは hCG 後 7 日たっても内膜上皮は増殖期の形態で、さらにその間に、間質細胞は浮腫を伴う分泌期の形態であるのに上皮細胞のみが Ki-67 の異常高発現を伴う増殖期の形態を示す、ヒトにおける不規則成熟子宮内膜様の形態が認められた。このことから、Fbxo22 欠失により、E2 が低下する発情後期においても ER シグナルが継続し上皮特異的な増殖が続いていることが示唆された。

子宮内膜増殖性病変に関する解析では、Fbxo22-cKO マウスは生後 3 ヶ月で 5 例中 1 例に内膜増殖症 (endometrial hyperplasia: EH)、1 例に内膜異型増殖症 (atypical endometrial hyperplasia: AEH)、生後 4 ヶ月で 5 例中 2 例に EH、1 例に AEH、生後 6 ヶ月で 2 例に EH、1 例に AEH を認めた。さらに、生後 2 ヶ月より TAM を投与したところ、1 ヶ月投与にて 5 例中 2 例に AEH、3 例に内膜がん (endometrial cancer: EC) を認め、2 ヶ月投与では 5 例中 3 例に AEH、2 例に EC を認めた。一方、WT マウスでは 1 ヶ月投与 3 例、2 ヶ月投与 5 例、計 8 例全例ともに内膜変化は構造異型 (complex) が顕著な EHにとどまり、AEH、EC は認められなかった。以上より、Fbxo22 の欠失は TAM 誘導性子宮内膜発がんを誘導することが判明した。

一方、上記表現型の分子生物学的なメカニズムを解明するために WT と Fbxo22-cKO マウス子宮内膜上皮のオルガノイド作成に取り組み、WT についてはオルガノイドの作成に成功した。

上記が 2022 年度の共同研究として申請した研究の成果であるが、これとは別途、東京大学医科学研究所との共同研究として行った先行研究の中で、TAM が転写因子である TFEB の脱リン酸化、活性化を誘導することを見出していた。この成果を発展させ、乳がんに対する抗体薬剤複合体である Sacituzumab govitecan の標的因子である Trop-2 が、TAM による TFEB の活性化を介して発現誘導されることを明らかにした。