

No.	25-2179	
Project Title	新規マウスモデルを用いた子宮類内膜腺がん発症機序と内分泌療法反応性の解析	
Principal Investigator	Tomohiko Ohta (St. Marianna University Graduate School of Medicine・Professor)	
Project Member(s)	IMSUT Host Researcher	Makoto Nakanishi (The Institute of Medical Science, The University of Tokyo・Professor)
	Project Member (s)	太田智彦 (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)
	Project Member (s)	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)
	Project Member (s)	仁平直江 (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・特任講師)

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）【国内】

共同研究報告（年次終了）

子宮内膜がんの約 8 割を占める類内膜腺がん（EEC）は、エストロゲン依存的に段階的な悪性化をきたす。本研究では、ER α シグナルを制御する Fbxo22 の子宮内膜上皮における役割に着目し、これまでに、その欠損が子宮内膜上皮の増殖を促すことを明らかにしてきた。独自に作製した子宮内膜特異的 Fbxo22 欠損（Fbxo22-cK0）マウスは、段階的に内膜増殖症（EH）や異型内膜増殖症（AEH）を発症し、さらにタモキシフェン（TAM）投与によって全例ががん化に至ることから、Fbxo22 が強力ながん抑制因子であることが示された。また、Fbxo22-cK0 マウスでは TAM 誘導による生後 4 ヶ月における発がんが MPA 投与で完全に抑制されたのに対し、Pten-cK0 マウスでは抑制効果を全く認めなかった。さらに、Pten-cK0 マウスの約 7 割が 13 ヶ月以内に転移などにより死亡したのに対し、Fbxo22-cK0 マウスは死亡例を認めず、腫瘍の進行が極めて緩徐であった。これらの結果から、従来の EEC のモデルとして使用されてきた Pten-cK0 マウスに比較して、Fbxo22-cK0 マウスはがん化に TAM 刺激が必要な点、EH、AEH と段階的に発がんする点、MPA 感受性という点で、ヒト EEC の特徴をよく再現した新たな有用モデルであり、AEH および EEC の治療戦略に重要な手がかりを与えることが示唆された。以上の研究を継続し、2025 年度は以下の結果を得た。

マウスの解析：1）生存率を解析した結果、野生型（TAM 投与あり、なし）、Fbxo22-cK0（TAM 投与あり、なし）および Pten-cK0 マウス（各群 12 例）の中で Pten-cK0 マウスのみ予後が有意に不良であった（Pten-cK0 生存期間中央値 305 日、他群は野生型の 1 例を除いて死亡なし。P = 0.0006）。2）生後 22 ヶ月を経過した Fbxo22-cK0 マウス TAM 投与群（生後 13 ヶ月で全例 EEC を発がんしていることからこの群においては全例が発がんしていると予想される）に対して 21 日間の MPA を投与したところ、非投与群 6 例は全例びまん性な EEC を認めたのに対し、MPA 投与群は 5 例全例が局所的な AEH を有するのみであった（P = 0.0022）。

分子メカニズムの解析：293T 細胞を用いた Luciferase assay および先行研究で樹立した野生型と Fbxo22-cK0 マウスの正常子宮内膜上皮オルガノイドを用いて Fbxo22 の発現を誘導する上流の因子について検討した。オルガノイドを用いた実験では、増殖因子（FGF10、WNT3A/R-spondin 1、EGF など）が Fbxo22 の発現を抑制する一方、分泌期を模したプロゲステロン（P4）添加・増殖因子除去条件下では、Fbxo22 の発現が経時的に著明に上昇することが判明し、臨床検体で子宮内膜分泌期に特異的な Fbxo22 発現と一致する結果であった。さらに Luciferase assay にて、Fbxo22 は P4 存在下にプロゲステロン受容体 B（PRB）および転写パイオニア因子 FOXA2 により転写誘導されることが判明した。一方、分泌期のシグナルである FOXO1、EGR1、SMAD2、STAT3 に対する阻害剤によって発現が抑制された。また、野生型のオルガノイドは成長因子の除去および P4 による分泌期への導入や TAM により増殖が抑制されたが、Fbxo22 欠損オルガノイドは抑制されず、TAM によって増殖した。

次世代シーケンサー解析：以上の結果をふまえ、ホルモン療法によって可逆的な TAM 刺激 Fbxo22-cK0 マウス EEC と不可逆的な Pten-cK0 マウス EEC の表現型の違いに体細胞変異が関与するか否かを、びまん性発がん例（各 5 例ずつ）を用いて次世代シーケンサーにて解析中である。