

# 学位論文の要旨

Aberrant nuclear localization of aPKC $\lambda$  is associated with  
poorer prognosis in uterine cervical cancer

子宮頸癌における aPKC  $\lambda$  異常核局在は予後不良に関与する

March, 2022

(2022 年 3 月)

Aya Tokinaga-Uchiyama

内山(時長)亜弥

Department of Obstetrics, Gynecology and Molecular  
Reproductive Science  
Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 生殖生育病態医学

Doctoral supervisor: Etsuko Miyagi, Professor

指導教員: 宮城 悦子 教授



## 学位論文の要旨

### Aberrant nuclear localization of aPKC $\lambda$ is associated with poorer prognosis in uterine cervical cancer

子宮頸癌における aPKC  $\lambda$  異常核局在は予後不良に關与する

[https://journals.lww.com/intjgynpathology/Fulltext/2019/07000/Aberrant\\_Nuclear\\_Localization\\_of\\_aPKC\\_lambda\\_is.1.aspx](https://journals.lww.com/intjgynpathology/Fulltext/2019/07000/Aberrant_Nuclear_Localization_of_aPKC_lambda_is.1.aspx)

#### 序論

子宮頸癌は世界保健機関 (WHO) よりヒトパピローマウイルスのワクチン接種・がん検診・適切な治療により将来的に排除が見込める疾患とされているが、本邦は先進国の中でも罹患率・死亡率が高く (Hori et al., 2015), ワクチン接種勧奨の一時中止やがん検診受診率の低迷 (Lei et al., 2020) により今後も浸潤癌の発生が予想される。進行子宮頸癌に対する分子標的治療薬は、ヒト血管内皮増殖因子を標的としたベバシズマブのみが本邦では保険承認されているが、予後は不良で新たな創薬が期待されている。

atypical protein kinase C  $\lambda$  (aPKC $\lambda$ ) は、正常上皮細胞で細胞の分化・細胞極性決定に寄与する蛋白である (Ohno, 2001, Suzuki and Ohno, 2006)。子宮頸癌の前がん病変である子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) で aPKC $\lambda$  が異常発現し、病変の進行のリスクと関連すると先行研究で示した (Mizushima et al., 2016)。また、子宮頸癌以外のがん腫では aPKC $\lambda$  の過剰発現もしくは低発現症例の予後が不良であるとの報告があり、癌腫によって aPKC $\lambda$  の機能は異なることが示唆されている。

本研究では、子宮頸癌において aPKC  $\lambda$  が分子標的治療の標的分子となりえるか評価するために、子宮頸癌における aPKC  $\lambda$  の発現量と局在を評価し臨床病理因子や予後との関連を解析した。また、前がん病変と浸潤癌、および原発巣と転移・再発病巣の aPKC $\lambda$  発現様式をそれぞれ比較し、発がんの初期段階から浸潤癌の進行段階までの幅広い進行過程における aPKC  $\lambda$  の役割を評価する。以上を通して、CIN から進行浸潤癌のどの対象で aPKC $\lambda$  が治療標的になるか検討した。

#### 実験材料と方法

2004年1月から2011年12月に横浜市立大学附属病院産婦人科と神奈川県立がんセンターで子宮頸癌に対して初回治療を行った168例および良性疾患で子宮頸部検体を採取した13例を対象として、臨床・病理学情報および子宮頸部組織の生検標本もしくは手術摘出標本を収集した。子宮頸部組織のaPKC $\lambda$ を免疫組織化学で検出して発現形式を評価し、aPKC $\lambda$ の発現異常と臨床病理学因子を比較し、発現パターンによる予後の差を解析した。また、同一検体に前がん病

変と浸潤部が隣接する43症例と、原発と転移巣の両方から組織を得られた8例について、それぞれのaPKC $\lambda$ の発現様式を比較した。本研究は「子宮がんの病態の解明と治療標的分子同定を目的とした遺伝子発現解析 横浜市大附属病院, 神奈川県立がんセンターからの試料を用いた検討」という研究テーマで、横浜市立大学の倫理委員会では2011年11月24日に承認(承認番号A111124002), 神奈川県立がんセンターの倫理委員会では2012年1月13日に承認を得た(承認番号23疫33)。

## 結果

正常扁平上皮におけるaPKC  $\lambda$ の染色様式は、発現量は低く、細胞質と細胞間に局在した。一方、子宮頸癌の69.0%ではaPKC  $\lambda$ が高発現していた( $p<0.001$ )。発現量と進行期分類、予後に相関はなかった。高発現群は低発現群と比較し有意にリンパ節転移が多かった( $p=0.015$ )。子宮頸癌の36.9%ではaPKC  $\lambda$ が核に異常局在し、進行期分類が進むほど、核局在である率は有意に増えた( $p<0.001$ )。aPKC  $\lambda$ 核局在群の方が細胞質局在群と比較して有意に予後不良であった( $p<0.001$ )。aPKC  $\lambda$ の局在様式は原発巣の浸潤部と転移性腫瘍では8例中7例が一致する一方、前癌病変と隣接する浸潤部の一致率は69.8% (30/43例)であり、27.9% (12/43例)の症例は、前癌病変は核局在であるが、浸潤部では細胞質局在であった。

## 考察

子宮頸部浸潤癌では aPKC  $\lambda$  の過剰発現と予後の関連は認めなかったが、核に異常局在する一部の症例は予後不良であった。臨床進行期の進行症例ほど aPKC  $\lambda$  の核局在症例の割合が多いが、FIGO III・IV 期の症例に限定した解析でも aPKC  $\lambda$  が核に局在する症例は予後が不良で、進行期とは独立した子宮頸癌の予後因子である。先行研究で aPKC  $\lambda$  の核局在と CIN の進展の関連を示しており、aPKC  $\lambda$  の核局在はがん初期から浸潤がんまでの過程で一貫して病変の進行・進展と関連していると考えられる。

aPKC  $\lambda$  の核局在は乳癌で唯一報告されていた (Paul et al., 2014) が、その機能については神経細胞で増殖と関連する報告があるが不明な点が多く、予後との関連を本研究で初めて示した。浸潤癌の同一症例で aPKC  $\lambda$  は原発巣と転移巣で同じ局在である症例が多かったが、CIN3 と隣接する浸潤癌の部位の比較では aPKC  $\lambda$  が核局在から細胞質局在に変化する症例を認めた。これは、CIN が浸潤癌になる過程で生じる他の遺伝子変異により aPKC  $\lambda$  の局在が影響を受ける可能性を示唆している。浸潤癌に進展した比較的早い段階で aPKC  $\lambda$  の局在は決まると考えられる。

## 結論

子宮頸部の浸潤癌においても CIN と同様に aPKC  $\lambda_1$  の核局在が病変の進展に関与している可能性が示された。子宮頸癌において aPKC  $\lambda_1$  の異常な核局在が予後予測バイオマーカーとなり、がん細胞の表現型に関与する可能性を初めて示した。また、原発・転移巣の比較から、この異常発現は浸潤癌発生の初期から保持され続ける性質と考えられ、原発巣や遠隔転移巣の両方の分子標的治療の標的となる可能性がある。

キーワード: aPKC, 子宮頸癌, 子宮頸部上皮内腫瘍, 予後因子

## 引用文献

- HORI, M., MATSUDA, T., SHIBATA, A., KATANODA, K., SOBUE, T. & NISHIMOTO, H. 2015. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2009: a study of 32 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol*, 45, 884-91.
- LEI, J., PLONER, A., ELFSTROM, K. M., WANG, J., ROTH, A., FANG, F., SUNDSTROM, K., DILLNER, J. & SPAREN, P. 2020. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*, 383, 1340-1348.
- MIZUSHIMA, T., ASAI-SATO, M., AKIMOTO, K., NAGASHIMA, Y., TAGURI, M., SASAKI, K., NAKAYA, M. A., ASANO, R., TOKINAGA, A., KIYONO, T., HIRAHARA, F., OHNO, S. & MIYAGI, E. 2016. Aberrant Expression of the Cell Polarity Regulator aPKC $\lambda$ /iota is Associated With Disease Progression in Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN): A Possible Marker for Predicting CIN Prognosis. *Int J Gynecol Pathol*, 35, 106-117.
- OHNO, S. 2001. Intercellular junctions and cellular polarity: the PAR-aPKC complex, a conserved core cassette playing fundamental roles in cell polarity. *Curr Opin Cell Biol*, 13, 641-8.
- PAUL, A., GUNewardena, S., STECKLEIN, S. R., SAHA, B., PARELKAR, N., DANLEY, M., RAJENDRAN, G., HOME, P., RAY, S., JOKAR, I., VIELHAUER, G. A., JENSEN, R. A., TAWFIK, O. & PAUL, S. 2014. PKC $\lambda$  signaling promotes triple-negative breast cancer growth and metastasis. *Cell Death Differ*, 21, 1469-81.
- SUZUKI, A., OHNO, S. 2006. The PAR-aPKC system: lessons in polarity. *Journal of Cell Science*, 119, 979-987.
- WHO available at: <https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative>

## 論文目録

### I 主論文

Aberrant nuclear localization of aPKC $\lambda$  is associated with poorer prognosis in uterine cervical cancer.

Tokenaga-Uchiyama A, Mizushima T, Akimoto K, Nagashima Y, Sasaki K, Nakeya MA, Ohashi K, Kubota K, Maruyama Y, Kato H, Hirahara F, Miyagi E, Ohno S, Asai-Sato M.: *Int J Gynecol Pathol.* 2019;38(4):301-309

### II 副論文なし

### III 参考論文

Normalization of abnormal plasma amino acid profile-based indexes in patients with gynecological malignant tumors after curative treatment.

Suzuki Y, Tokenaga-Uchiyama A, Mizushima T, Maruyama Y, Mogami T, Shikata N, Ikeda A, Yamamoto H, Miyagi E.: *BMC Cancer.* 2018;18(1):973.

Practice patterns of adjuvant therapy for intermediate/high recurrence risk cervical cancer patients in Japan.

Ikeda Y, Furusawa A, Kitagawa R, Tokenaga A, Ito F, Ukita M, Nomura H, Yamagami W, Tanabe H, Mikami M, Takeshima N, Yaegashi N.: *J Gynecol Oncol.* 2016;27(3)

Aberrant expression of the cell polarity regulator aPKC $\lambda$  is associated with disease progression in cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A possible marker for predicting CIN prognosis.

Mizushima T, Asai-Sato M, Akimoto K, Nagashima Y, Taguri M, Sasaki K, Nakaya MA, Asano R, Tokenaga A, Kiyono T, Hirahara F, Ohno S, Miyagi E.: *Int J Gynecol Pathol.* 2016;35(2):106-17.

Efficacy of estrogen replacement therapy (ERT) on uterine growth and acquisition of bone mass in patients with Turner syndrome.

Nakamura T, Tsuburai T, Tokenaga A, Nakajima I, Kitayama R, Imai Y, Nagata T, Yoshida H, Hirahara F, Sakakibara H.: *Endocr J*. 2015;62(11):965-70.

Colonic low-grade endometrial stromal sarcoma and orthotopic endometrial stromal tumor with limited infiltration sharing the JAZF1-SUZ12 gene fusion.

Tokenaga A, Furuya M, Niino H, Udaka N, Asai-Sato M, Sekido H, Miyagi E.: *Pathol Int*. 2014;64(4):178-82.

Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors (UTROSCT) with metastasis: clinicopathological study of two cases.

Umeda S, Tateno M, Miyagi E, Sakurai K, Tanaka R, Tateishi Y, Tokenaga A, Ohashi K, Furuya M.: *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(3):1051-9.

A case of synchronous mucinous metaplasia and neoplasia of the female genital tract without an STK11 or KRAS mutation.

Nagahama K, Yamanaka S, Nakayama T, Tokenaga A, Asai-Sato M, Miyagi E, Tanaka R, Furuya M.: *Gynecol Oncol Case Rep*. 2013;5:4-5.