

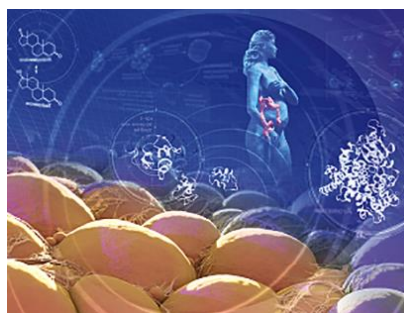
## 肥満による子宮内膜癌リスクの増加

2021年9月3日

子宮内膜がん(EC)は、ときに子宮がんと呼ばれ、子宮内膜を形成する細胞の層から発生し、女性生殖器のがんの中で最も多くみられるものである。ECは一般的に、エストロゲン依存性のI型

と、より臨床的に侵襲性の高いエストロゲン非依存性のII型に分けられ、I型腫瘍が発生する子宮内膜がんの大多数を占める。女性がECを発症する可能性を高める危険因子は、肥満、年齢、ホルモン療法など多くある。

過去20年間にI型ECの発生率が増加しているが、これは一部には肥満率の増加によるものである。肥満指数(BMI)と発生率との間に正の相関を示す全ての癌のうち、子宮内膜癌は肥満と最も強い関連を示す。このことから、研究者らは脂肪組織の増加がどのようにEC発生につながるかを調べるようになった。



### Lifeline 製品を用いた最近の子宮内膜癌研究

[Lin 5](#)による最近の発表は、子宮近傍の子宮傍組織脂肪を含む脂肪組織由来幹細胞(ASC)を研究し、子宮内膜上皮細胞(EEC)における遺伝子発現をどのように変化させて発癌表現型に向かって増強できるかを調べることにより、肥満者におけるI型ECの発生率増加を促進する機構を明らかにすることを目的とした。これらの研究者らによる以前の研究では、分泌される一次ASC分泌アディポカインであるプラズミンノーゲン活性化因子阻害剤-1(PAI-1)が、in vitroでEECの転写プログラムを脱調節する発癌性リガンドとして作用することがわかった。したがって、このアディポカインが新しい研究の焦点であった。

肥満および正常BMI個人におけるEC腫瘍組織マイクロアレイと非癌性対照の免疫蛍光染色は、ASC(WA7+)が非癌性および正常BMI群よりもはるかに高い頻度で腫瘍微小環境に浸潤することを示した。ASCによって分泌されるアディポカインおよびサイトカインのマルチプレックスアッセイにより、PAI-1が最も豊富なアディポカインであることが確認された。ASC分泌PAI-1がどのように上皮細胞トランスクリプトームに影響するかを理解するために、子宮内膜癌細胞株(EME6/7t)、およびLifeline Cell Technology由来の正常な初代子宮内膜上皮細胞(HEuEC)をASC調整培地(CM)に24時間曝露し、トランスクリプトーム解析に先立ってin vitroでASCパラクリン作用をシミュレートした。この曝露モデルでは、ASC-CMに曝露した両群において、細胞浸潤、増殖、移動性の増強など、腫瘍形成促進性の表現型が誘発された。

単一細胞RNA-seqトランスクリプトームプロファイリングと経路濃縮分析は、PAI-1により負に調節される重要な経路としてTGF-β/SMADを同定した。TGF-β/SMADシグナル伝達に正に連鎖する結合・接着複合体(JAC)に関連する遺伝子は、ASC-CMに曝露された細胞においてPAI-1により脱共役されることが分かった。近接ライゲーシオンアッセイ(PLA)は、ASC-CM曝露EME6/7t細胞の細胞表面上のPAI-1

トリポ蛋白質受容体関連蛋白質 1(LRP1)との相互作用の増加を示した。クロマチン免疫沈降(ChIP)-qPCR を用いた更なる評価は、LRP1 が ASC-CM 曝露細胞において SMAD4 遺伝子発現をダウンレギュレートする転写抑制因子として作用することを示した。LRP1 と PAI-1 の阻害剤は抑制効果を逆転させることができた。まとめると、これらの結果は、PAI-1-LRP1 が SMAD4 をダウンレギュレートし、それが ECC における JAC 遺伝子の脱調節を導く TGF- $\beta$ /SMAD シグナル伝達の腫瘍抑制活性を減弱させたことを実証する。

この分子経路の調節に対する肥満の役割を決定するために、正常および肥満者の両方からの EC 腫瘍の質量分析(CyTOF)蛋白質発現分析を行った。低 SMAD4 発現細胞、および関連する JAC 減少は、対照と比較して肥満患者由来の EC 腫瘍においてより高い頻度で認められ、腫瘍形成促進性表現型を促進する ECC に対する ASC パラクリン作用の役割がさらに確認された。

全体として、本研究は、ASC 分泌 PAI-1/LRP1 が ECC における TGF- $\beta$ /SMAD シグナル伝達と JAC 遺伝子発現を抑制することを示す機能的洞察を提供する。SMAD4 により調節される細胞間接着および ECM 相互作用の破綻は、ASC の運動性および子宮内膜微小環境への浸潤性を促進する。これらの腫瘍形成促進性パラクリン作用は、子宮に隣接する脂肪組織が増加している肥満者でより高い頻度で起こることがわかった。PAI-1 分泌の亢進は、ASC を子宮内膜微小環境に動員し、抗腫瘍機能を有する ECC における TGF- $\beta$ /SMAD シグナル伝達および JAC 遺伝子発現を抑制して、上皮腫瘍形成および肥満による子宮内膜癌を促進する。

本発表は、Lifeline Cell Technology 社のブログ上でレビューされた他の論文と同様に、疾患の発症および進行を促すメカニズムに光を当てることができる比較研究に高品質管理細胞が重要であることを示している。以前のブログ投稿では、Lifeline Cell Technology 社の正常ヒト子宮内膜上皮細胞(HEuEC)を正常対照として ReproLife 培地で培養した [Min and Chen](#) と [Lui](#) による発表を紹介した。

## 関連製品：正常ヒト生殖系（女性）細胞

<https://www.kurabo.co.jp/bio/celltissue/genital/>

本記事の内容は Lifeline Cell Technology 社の website 内容を日本語したものとなり、その内容・翻訳の精度について弊社では責を負いかねます。

原文・詳細は下記を参照ください。

<https://www.lifelinecelltech.com/obesity-driven-increase-endometrial-cancer-risk/>