



Title	L1CAM発現が子宮体癌の悪性形質に及ぼす影響に関する検討
Author(s)	黒須, 博之
Description	配架番号 : 2988
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16895号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16895
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99740
Type	doctoral thesis
File Information	KUROSU_Hiroyuki_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 黒須 博之

学 位 論 文 題 名

L1CAM 発現が子宮体癌の悪性形質に及ぼす影響に関する検討
(Study on the Effects of L1CAM Expression on the Malignant Phenotype of Endometrial Cancer)

【背景と目的】

子宮体癌は婦人科悪性腫瘍の中で最も罹患数の多い疾患であり、特に先進国においてその発生率と死亡率が増加傾向にある。子宮体癌の約 70%は早期癌として診断され、I 期の 5 年生存率は 90%以上と良好である。一方で進行癌や漿液性癌、明細胞癌といった組織型では予後が不良である。本邦における 2001 年治療開始症例と 2017 年治療開始症例の 5 年生存率を比較すると III 期および IV 期では 16 年を経ても予後の改善が見られていない。これらの予後不良症例に対する新規治療開発が課題となっている。L1 cell adhesion molecule (L1CAM) はイムノグロブリンスーパーファミリーに属する 200-220kDa の膜貫通型糖タンパク質である。神経発達における細胞接着分子として同定された L1CAM は、その後、子宮体癌、卵巣癌、膠芽腫など、多くの悪性腫瘍において過剰発現していることが報告されている。L1CAM の高発現は、腫瘍の進行期、転移および予後不良との関連が示唆されており、上皮間葉転換や悪性度の高い腫瘍表現型、化学療法抵抗性との関与も報告されている。子宮体癌においても、L1CAM の高発現は全生存期間の短縮、再発リスク上昇、遠隔転移やリンパ節転移の増加、化学療法抵抗性といった予後不良因子として報告されているが、腫瘍進行における分子メカニズムはいまだに明らかではない。本研究では子宮体癌の悪性形質に及ぼす L1CAM の役割とその分子機構を明らかにすることを目的とした。

【材料と方法】

本研究では、複数のヒト子宮体癌細胞株を用いて L1CAM の生物学的意義を検討した。まず、レンチウイルスベクターを用いて short hairpin RNA (shRNA) または発現プラスミドを導入し、L1CAM をノックダウンあるいは過剰発現させた細胞株を作製した。これらの細胞株を用いて、real-time PCR や Western blotting による発現解析を行い、さらに細胞増殖や細胞周期、アポトーシスに関する機能解析を実施した。RNA sequence (RNA-seq) 解析の結果、L1CAM の発現変化が nuclear factor kappa B (NF- κ B) 経路に影響を及ぼすことが示唆されたため、その下流シグナルについて詳細な解析を行った。L1CAM ノックダウン下で NF- κ B を活性化することで、増殖抑制が回復するか否かを、細胞増殖アッセイや細胞周期解析で検証した。さらに、シスプラチン (CDDP) や I kappa B kinase (IKK) 阻害薬を用いた薬剤感受性試験を行い、L1CAM の治療抵抗性への関与を検討した。また、北海道大学病院婦人科で手術療法を施行した子宮体癌症例から作製した tissue microarray (TMA) を用いて免疫組織化学染色を行い、臨床検体における L1CAM 発現と NF- κ B の核内局在との関連を評価した。

【結果】

ヒト子宮体癌細胞株に対して L1CAM shRNA や L1CAM 発現ベクターを導入した結果、L1CAM の messenger RNA (mRNA) とタンパク質発現の変化が確認された。L1CAM をノックダウンすると、細胞増殖は有意に抑制された。また、細胞周期解析により G0/G1 期からの進行が抑制されていることが明らかとなった。一方で、アポトーシスには有意な変化は認められなかった。一方、L1CAM を過剰発現させると、細胞増殖は促進され、G0/G1 期から S 期への移行が亢進した。L1CAM のノックダウンにより NF- κ B (p65) のリン酸化が低下し、NF- κ B シグナル経路が阻害され、tumor necrosis factor (TNF) や lymphotoxin beta (LTB) などの下流標的遺伝子の発現も抑制された。これに対し、L1CAM の過剰発現により NF- κ B (p65) のリン酸化が促進され、TNF 発現が上昇した。さらに、L1CAM ノッ

クダウン下で、恒常的活性型 IKK β を発現させると、L1CAM のノックダウンによる増殖低下が回復した。子宮体癌患者サンプルの TMA 検体の免疫組織化学染色では、L1CAM 発現と NF- κ B (p65) 核内陽性率の間に有意な相関が認められた。また、ヒト子宮体癌細胞株において L1CAM をノックダウンするとシスプラチン感受性が増強され、シスプラチンと IKK 阻害薬の併用は、より強い細胞増殖抑制効果を示した。

【考察】

本研究により、ヒト子宮体癌において L1CAM は細胞増殖を促進し、高悪性形質の獲得に寄与することが明らかとなった。ヒト子宮体癌細胞株において L1CAM をノックダウンすると増殖能が低下し、L1CAM を過剰発現すると増殖が促進されたことから、臨床データから提示されているように、子宮体癌において L1CAM が悪性度を規定する重要な分子であることが示唆された。また、L1CAM ノックダウンによる増殖抑制が恒常的活性型 IKK β の導入により回復したことから、NF- κ B が L1CAM の主要な下流エフェクターとして機能することが示された。さらに L1CAM の発現変化に伴い、NF- κ B 活性や *TNF*、*LTB* の発現が変化したことから、L1CAM-NF- κ B 経路における正のフィードバック機構の存在が示唆された。シスプラチンと IKK 阻害薬の併用が細胞増殖に対してより強い抑制効果を示したことから、L1CAM-NF- κ B 経路が L1CAM 高発現子宮体癌における薬剤耐性に関与している可能性が示唆された。一方で、L1CAM-NF- κ B 経路に関与する分子の有無などに対する検証や、本研究で示した *in vitro* 解析の結果が *in vivo* でも同様に機能しているのかの検証は、今後の課題である。ヒト TMA 検体解析では、L1CAM 発現と NF- κ B の核内局在の相関が示されたが、治療効果予測マーカーとしての有用性については、腫瘍内不均一性を考慮した手術検体を用いた評価や、腫瘍へのリンパ球浸潤の有無など、さらなる検証が必要であると考えられる。

【結論】

L1CAM は子宮体癌において細胞周期進行を亢進させることで細胞増殖を促進し、腫瘍の悪性形質の獲得に関与することが明らかとなった。その作用機序として、L1CAM の下流における NF- κ B 経路の活性化が中心的役割を果たしていることが示された。さらに、L1CAM-NF- κ B 経路は、子宮体癌における予後不良および薬剤抵抗性に関与しており、本経路を標的とした治療戦略は、L1CAM 高発現子宮体癌に対する新たな治療選択肢となる可能性がある。