

ストレスホルモンが子宮内膜癌、卵巣癌におよぼす影響

三木 康宏¹⁾、鈴木 貴²⁾、伊藤 潔³⁾

1) 東北大学災害科学国際研究所 災害産婦人科学分野／災害と健康ユニット 講師

2) 東北大学大学院 医学系研究科 病理検査学分野 教授

3) 東北大学災害科学国際研究所 災害産婦人科学分野 教授

はじめに

近年、癌治療におけるメンタルケアの重要性が高まっている。癌告知のショックに加え、今後の生活や医療費に対する不安、生活スタイルの変化など、様々なストレスが患者に降り掛かる。ストレスそのものが癌の発症と関わる事が指摘されているが、発生した癌細胞自身に対してもストレスは大きく影響をおよぼすと考えられる。生体はストレスに曝されるとストレスホルモンを分泌し、そのストレスに抗する準備を行う。ストレスによるホルモン分泌には2つの経路が存在し、視床下部-交感神経節-副腎髄質を経るノルアドレナリンまたはアドレナリンの分泌経路 (sympathetic-adrenal-medullary axis: SAM 系)、視床下部-下垂体-副腎皮質を経る糖質コルチコイドの分泌経路 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis: HPA 系) があげられる。SAM 系はストレスに対して瞬時に反応するのに対し、HPA 系は SAM 系より反応が遅いと考えられている。本稿では HPA 系に関与するホルモンと子宮内膜癌および卵巣癌に関する知見を紹介する。

ストレスホルモン

身体は外部からの種々の刺激 (ストレッサー) に曝されることによって、様々な反応 (ストレス反応) を示すようになり、このストレス反応はいくつかのホルモンの連携で成立する (図 1)。このストレッサーとストレス反応を「ストレス」と総称する。何らかのストレッサーに曝されると、視床下部から副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (Corticotropin releasing hormone: CRH) もしくは Corticotropin-releasing factor: CRF) が分泌される。この CRH は下垂体に作用し、下垂体前葉からの副腎皮質刺激ホルモン (Adrenocorticotrophic hormone: ACTH) の分泌を促す。最終的に ACTH によって、副腎皮質束状層から糖質コルチコイド (glucocorticoid) であるコルチゾール (cortisol) が分泌され、身体各所に影響をおよぼす。CRH および ACTH の分泌はコルチゾールによるネガティブフィードバックを受け、血中濃度が調整されている。

平時の血中コルチゾールは、早朝（起床時）が最も高く、午後から夜にかけて漸減する。ストレス反応に関与するこれらのホルモンに対する受容体としては、主に CRH に対する CRH receptor (CRHR1 および CRHR2)、ACTH に対する melanocortin-2 receptor (MC2R)、コルチゾールに対する glucocorticoid receptor (GR) が知られている。

糖質コルチコイドであるコルチゾールはその類似物質がステロイド剤として用いられており、抗炎症作用や制吐作用、食欲増進作用を有することから、癌緩和治療にも使用されている。従って、癌研究においても癌細胞自身に対するコルチゾールと GR の意義に関する知見が蓄積されてきている。一方でペプチドホルモンである CRH や ACTH の癌研究に関する報告はコルチゾールと GR と比して少ないものの、近年、その癌細胞への直接作用に関する興味深いデータが報告されてきている。ここでは子宮内膜癌および卵巣癌における CRH、ACTH の受容体を介した作用について紹介する。

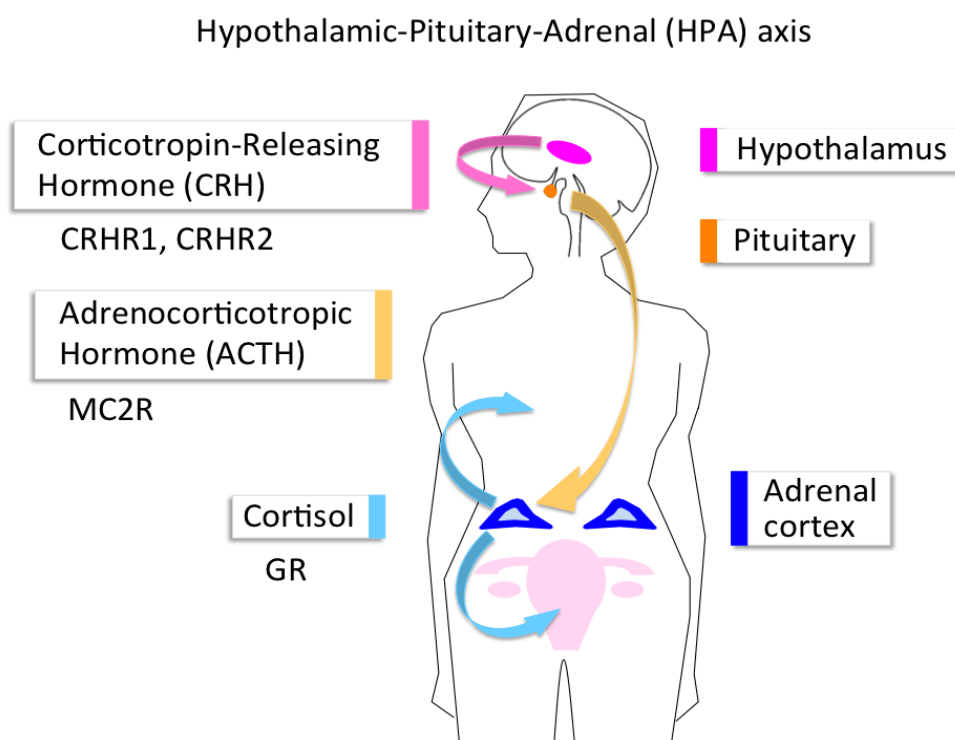


図1 HPA系とストレスホルモン

CRH

CRH は中枢神経内に広く分布していることが確認されているが、下垂体からの ACTH 分泌に関しては視床下部室傍核に局在する CRH (図 2) によって促されると考えられている。G 蛋白共役型受容体である CRHR には 1 型と 2 型 (CRHR1、CRHR2) が存在し、視床下部の室傍核、孤束核、迷走神経背側運動核に局在する。CRHR1 は下部消化管運動の亢進にもはたらき、過敏性腸症候群への関与が指摘されている。CRHR2 は上部消化管 (胃十二指腸) 運動の抑制にはたらくことが知られており、機能性胃腸症の原因として報告されている。

子宮内膜癌における CRH の発現については、子宮内膜癌培養細胞や病理組織標本での発現解析が報告されている¹⁻³⁾。我々は子宮内膜癌における CRH、CRHR1 および CRHR2 の発現を免疫組織化学にて検討した⁴⁾。子宮内膜癌 87 症例において、CRH、CRHR1 および CRHR2 の陽性率はそれぞれ 26%、15%、10%であり、CRHR1 陽性群は陰性群と比較して、無再発生存期間および全生存期間において不良を示した⁴⁾。また、多変量解析において、CRHR1 は無再発生存期間および全生存期間において独立予後因子であることが示唆された⁴⁾。子宮内膜癌培養細胞 Ishikawa を用いた解析では、CRH (1、10、100 nM) の添加によって細胞増殖の抑制が認められている^{2,5)}。

一方で Ishikawa の遊走能と浸潤能に対する影響では、CRH (1、10、100 nM) の添加によっていずれも顕著な誘導を認めている⁵⁾。この CRH によって生じる Ishikawa の遊走能・浸潤能には、matrix metalloproteinase (MMP) -2 および MMP-9 の誘導が関与している⁵⁾。卵巣癌 (47 症例) においては CRH、CRHR1 および CRHR2 の陽性率はそれぞれ 68%、70%、64%であり⁶⁾、ステージが高い症例で CRH の発現が多いことが報告されている⁶⁾。卵巣癌培養細胞 (OvCa3、A2780) を用いた検討⁶⁾では、CRH (10、100 nM) の添加によって細胞の増殖には影響をおよぼさなかったものの、Fas リガンドを誘導することが明らかにされている。従って、卵巣癌においては、CRH は Fas リガンドによる免疫抑制に関与し、癌の悪性度に関わっていると示唆される。

ACTH

CRH は、Gs 蛋白共役型受容体に結合したあと、cAMP の上昇から PKA を活性化し、Ca²⁺の上昇を介して ACTH の分泌を促進する。下垂体前葉の ACTH 産生細胞 (図 2) において ACTH 前駆物質であるプロオピオメラノコルチン (Pro-opiomelanocortin: POMC) が産生されるが、POMC はプロホルモン変換酵素による切断を受け、ACTH、 γ -メラニン細胞刺激ホルモン (γ -melanocyte-stimulating hormone: γ -MSH)、 β -リポトロピン

(β -lipotropin: β -LPH) が産生される (図 3)。その他、POMC にはいくつかの切断部位が存在し、多くの活性ペプチドが産生されることが知られている (図 3)。

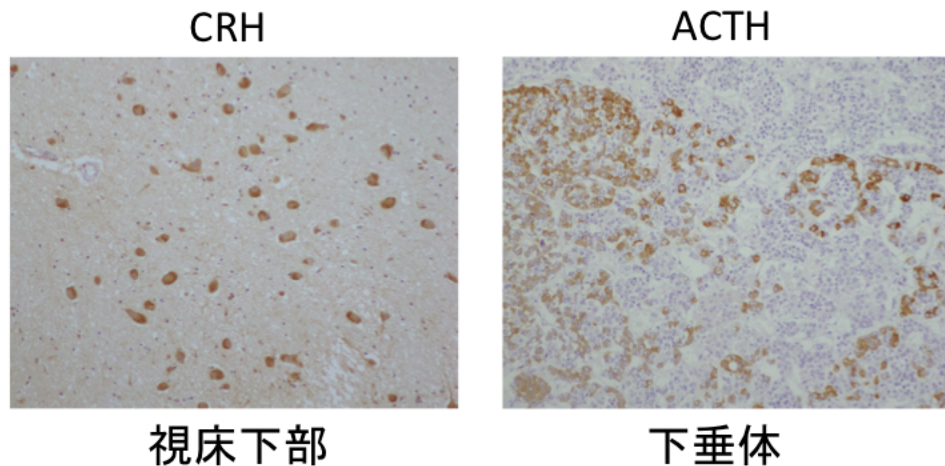


図 2 CRH および ACTH の免疫組織化学

(写真提供：東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野 岩渕英里奈 氏)

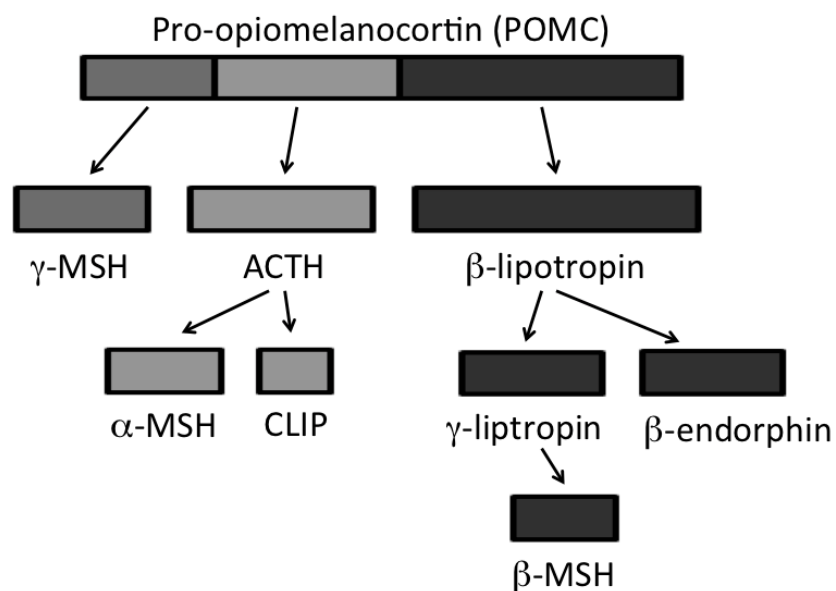


図 3 POMC と ACTH

下垂体以外の組織に発生し、ACTH を産生・分泌する腫瘍を異所性 ACTH 産生腫瘍と呼び、過剰に分泌された ACTH が副腎皮質機能亢進を引き起こし、クッシング徴候や代謝異常などを呈する（異所性 ACTH 症候群）。子宮や卵巣を原発とする ACTH 産生腫瘍も報告されている^{7,8)}が、ACTH の癌細胞への直接作用については検討されていない。最近、Lantang ら⁹⁾によって、正常子宮内膜におけるメラノコルチン受容体の発現が報告された。メラノコルチン受容体には 5 つのサブタイプが確認されており、ACTH に対しては MC2R がもっとも重要な受容体であると考えられている。MC2R は副腎皮質だけではなく脂肪細胞にも発現しており、脂質代謝に関与している。正常子宮内膜における免疫組織化学での解析⁹⁾では、腺上皮細胞において MC1R、MC2R、MC3R および MC5R の発現が高く、さらに MC1R および MC3R は分泌期と比較して増殖期で高いことが確認されている。また、我々の子宮内膜癌における免疫組織化学での検討では（図 4）、MC2R 陽性群では有意に増殖マーカーである Ki-67 のインデックスが高いことが明らかとなった。

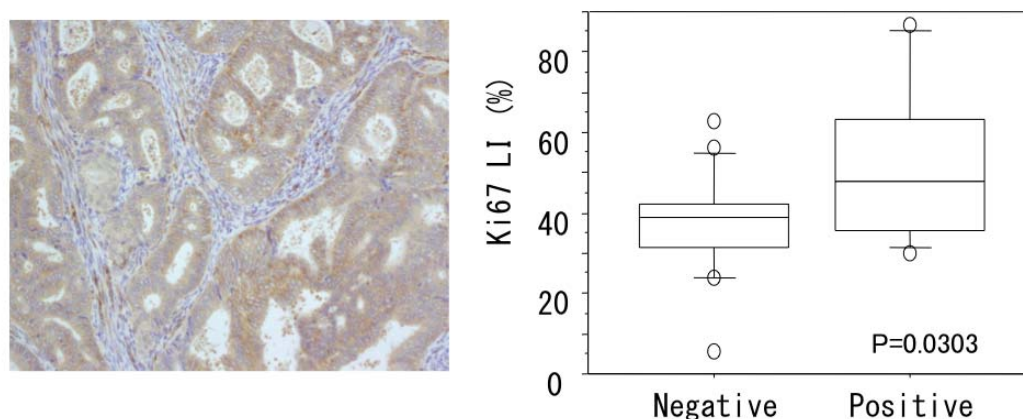


図 4 子宮内膜癌における MC2R の発現

おわりに

卵巣癌における CRHR1、CRHR2、MC2R および GR の Kaplan-Meier (KM) Plotter (マイクロアレイデータ) を用いた解析結果を図 5 および 6 に示す。各因子の発現を中央値で 2 群化して PFS および OS について解析した結果、CRHR1 および CRHR2 高発現群では低発現と比較して有意に PFS 良好だった（図 5）。一方、GR では高発現群で有意に PFS 不良であり、特に類内膜腺癌で顕著だった（図 6）。以上の解析結果はスクリーニングの域を超えない結果であるかもしれないが、ストレスホルモンが癌におよぼす影響として複数の因子のコンビネーション解析が重要であると考えられる。また、

癌の組織型によってもその影響が異なることが示唆される。今後、ホルモン依存性腫瘍において、ストレスに関連するホルモン研究の更なる展開が望まれる。

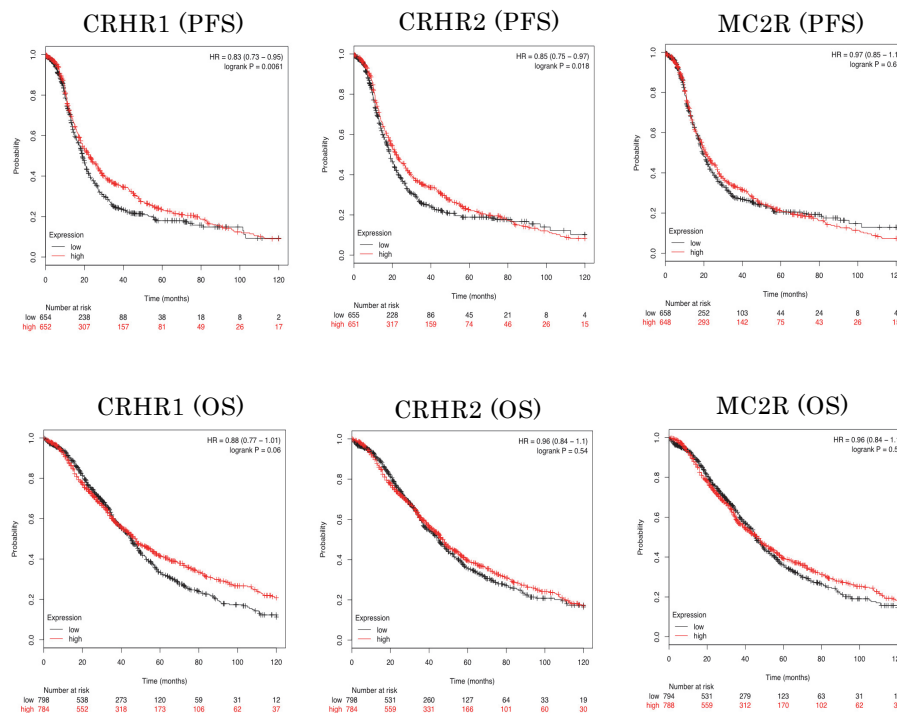


図 5 卵巣癌における CRHR1、CRHR2、MC2R の KM Plotter 解析

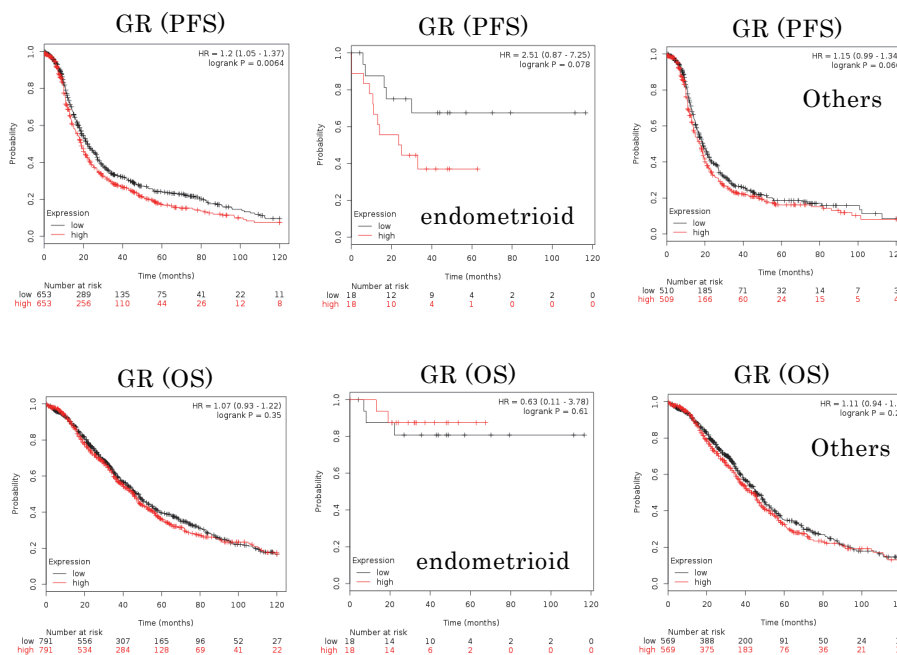


図 6 卵巣癌における GR の KM Plotter 解析

【引用文献】

- 1) Makrigiannakis A, Zoumakis E, Margioris AN, Theodoropoulos P, Stournaras C, Gravanis A. The corticotropin-releasing hormone (CRH) in normal and tumoral epithelial cells of human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Jan;80(1):185-9.
- 2) Graziani G, Tentori L, Portarena I, Barbarino M, Tringali G, Pozzoli G, Navarra P. CRH inhibits cell growth of human endometrial adenocarcinoma cells via CRH-receptor 1-mediated activation of cAMP-PKA pathway. *Endocrinology.* 2002 Mar;143(3):807-13.
- 3) Miceli F, Ranelletti FO, Martinelli E, Petrillo M, Scambia G, Navarra P, Ferrandina G. Expression and subcellular localization of CRH and its receptors in human endometrial cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2009 Jun 16;305(1-2):6-11.
- 4) Sato N, Takagi K, Suzuki T, Miki Y, Tanaka S, Nagase S, Warita H, Fukudo S, Sato F, Sasano H, Ito K. Immunolocalization of corticotropin-releasing hormone (CRH) and its receptors (CRHR1 and CRHR2) in human endometrial carcinoma: CRHR1 as a potent prognostic factor. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Nov;24(9):1549-57.
- 5) Jo YH, Choi YJ, Kim HO, Yoon KS, Lee BY, Jung MH, Huh CY. Corticotropin-releasing hormone enhances the invasiveness and migration of Ishikawa cells, possibly by increasing matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9. *J Int Med Res.* 2011;39(6):2067-75.
- 6) Minas V, Rolaki A, Kalantaridou SN, Sidiropoulos J, Mitrou S, Petsas G, Jeschke U, Paraskevaidis EA, Fountzilas G, Chrousos GP, Pavlidis N, Makrigiannakis A. Intratumoral CRH modulates immuno-escape of ovarian cancer cells through FasL regulation. *Br J Cancer.* 2007 Sep 3;97(5):637-45.
- 7) Al Ojaimi EH. Cushing's syndrome due to an ACTH-producing primary ovarian carcinoma. *Hormones (Athens).* 2014 Jan-Mar;13(1):140-5.
- 8) Sato H, Kanai G, Kajiwara H, Itoh J, Osamura RY. Small-cell carcinoma of the endometrium presenting as Cushing's syndrome. *Endocr J.* 2010;57(1):31-8.
- 9) Lantang AM, Innes BA, Gan EH, Pearce SH, Lash GE. Expression of melanocortin receptors in human endometrium. *Hum Reprod.* 2015 Oct;30(10):2404-10.