

Title	子宮内膜症が卵巣明細胞腺癌に与える生物学的影響 : Transforming growth factor-beta 1とそのレセプターおよび urokinase type-plasminogen activatorの関与を中心として
Sub Title	
Author	小宮山, 慎一
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.1 (2005. 3) ,p.27-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050302-0027">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050302-0027</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# 子宮内膜症が卵巣明細胞腺癌に与える生物学的影響

—Transforming growth factor-beta 1とそのレセプターおよび  
urokinase type-plasminogen activatorの関与を中心として—

小 宮 山 慎 一

## 内容の要旨

卵巣明細胞腺癌には子宮内膜症と共存する頻度が高率であるという特徴があるが、両者の共存の有無による生物学的特性の差異について検討した報告はない。一方、子宮内膜症の病因や進展のメカニズムは不明点が多く、Transforming growth factor-beta 1 (TGFβ1)を始めとする様々な分子の関与が考えられている。そこで子宮内膜症と卵巣明細胞腺癌の共存が生物学的にどのような意義を持つのか臨床病理学的に検討し、続いてTGFβ1をkey-moleculeと認識し、子宮内膜症がTGFβ1の動態を介して共存する卵巣明細胞腺癌へ影響をおよぼす因子となりうるか検討した。その結果、

1. 対象とした卵巣明細胞腺癌全53例（I期32例、II期3例、III期15例、IV期3例）は子宮内膜症との共存群20例、非共存群33例に分類された。症例数が最も多いI期における共存群（13例）の累積生存率は、非共存群（19例）より有意に良好であった。
2. TGFβ1 mRNAの発現は正常子宮内膜組織より子宮内膜症性嚢胞組織で亢進している傾向にあった。免疫組織化学的検索によればTGFβ1タンパクは主として腺上皮でその発現を認め、強発現例の割合は正常内膜より内膜症性嚢胞で有意に高値であった。
3. 内膜症性嚢胞内容液および内膜症患者腹水中のTGFβ1、ならびにTGFβ1の活性化に関与するurokinase type-plasminogen activator (uPA)、plasmin/alfa-2 plasmin inhibitor complex (PIC)を測定したところ、いずれも内膜症性嚢胞内容液中の濃度が腹水中の濃度より高値を示し、特にTGFβ1とuPAでは有意差を示した。
4. 内膜症性嚢胞および正常子宮内膜におけるuPAタンパク発現を免疫組織化学的に検討したところ、正常子宮内膜ではほとんど発現が認められなかったのに対し、内膜症性嚢胞では主として腺上皮でその発現を認め、強陽性例の割合は、内膜症性嚢胞が有意に高値を示した。
5. ヒト卵巣明細胞腺癌細胞株HUOCA-II、ES-2、KK、RMG-I、RMG-IIの細胞増殖に対するTGFβ1の作用を検討したところ、HUOCA-IIでは増殖促進効果、その他の株では増殖抑制効果を示した。またTGFβレセプターI型mRNAはこれらすべての細胞株で、TGFβレセプターII型mRNAはHUOCA-IIを除くすべての細胞株において発現が確認された。
6. 卵巣明細胞腺癌I期症例の腫瘍増殖能を抗proliferating cell nuclear antigen (PCNA)抗体との反応性を指標に検討し、labeling indexによって比較したところ、共存群では非共存群より有意に低値であった。

以上より、卵巣明細胞腺癌症例では子宮内膜症共存の有無によって生物学的特性の相違が生じ、I期症例において顕著であること、子宮内膜症の局所においてはTGFβ1の産生が亢進し、さらにuPAを介してTGFβ1が活性化されやすい環境であること、活性化されたTGFβ1は卵巣明細胞腺癌細胞に増殖抑制効果を発揮し、その際にはTGFβレセプターI型およびII型の発現、とりわけ後者が重要であること、卵巣明細胞腺癌I期症例の子宮内膜症共存群では腫瘍増殖が抑制されていること、が判明した。これはTGFβ1による局所におけるparacrine作用の影響である可能性が示唆された。

## 論文審査の要旨

卵巣明細胞腺癌は近年本邦でその増加傾向が指摘され、他の卵巣癌組織型に比べ予後不良であることから臨床的に問題になっている。加えて卵巣明細胞腺癌には子宮内膜症と共存する頻度が高率であるという特徴がある。一方、子宮内膜症の病因病態は不明点が多く、TGFβ1を始めとする様々な分子の関与が考えられている。そこで子宮内膜症と卵巣明細胞腺癌の共存が生物学的にどのような意義を持つのか臨床病理学的に検討し、続いて子宮内膜症がTGFβ1の動態を介して共存する卵巣明細胞腺癌へ影響をおよぼす因子となりうるか検討した。その結果、卵巣明細胞腺癌症例では子宮内膜症共存の有無によって生物学的特性の相違が生じ、両者の共存により予後が良くなること、子宮内膜症の局所ではTGFβ1の産生が亢進し、uPAを介してTGFβ1が活性化されやすい環境であること、TGFβ1は卵巣明細胞腺癌細胞に増殖抑制効果を発揮し、その際にはTGFβレセプターI型およびII型の発現が重要であること、卵巣明細胞腺癌I期症例の子宮内膜症共存群では腫瘍増殖が抑制されていること、が判明した。これらはTGFβ1の局所におけるparacrine作用の影響である可能性が示唆された。

審査ではまず、卵巣明細胞腺癌と子宮内膜症との関連性について、*in vitro*や*in vivo*の実験系で検討すべきであること、また共存群と非共存群の分子レベルの差異に関しては網羅的解析で検討すべきであるとの助言があった。次に内膜症性嚢胞内容液中のプラスミンのアクセシ系においてPICを測定することは不適切であるとの指摘があった。これに対し、プラスミンは失活しやすいため、プラスミンとの複合体であり安定して測定できるPICを代用したとの回答がなされた。さらにプラスミン以外の活性化経路に関与する酵素等も検討すべきであるとの助言がなされた。次いでuPAの免疫染色において、腺上皮のapicalに発現していることの意義に関する質問に対しては、腺上皮で産生放出され、腺上皮細胞自身が有するuPAレセプターに結合しているのだらうとの回答がなされた。また共存群と非共存群の生物学的特性の相違は増殖能ではなく、浸潤能に関与しているのではないかと指摘があったが、preliminaryな実験において卵巣明細胞腺癌細胞株は、極めて低い増殖能とともに浸潤能も低いこと、さらにTGFβ1によってPAI-1が誘導され、浸潤能に影響をおよぼしている可能性もあることとの回答がなされた。その他、卵巣明細胞腺癌細胞株のうちHUOCA-IIのみにTGFβレセプターII型mRNA発現を認めないことの意義に関する更なる検討が提案された。

以上のように本研究は今後検討されるべき課題を残しているものの、子宮内膜症共存の有無により卵巣明細胞腺癌の生物学的特性が異なるという初めての知見を得た点と、それらの生物学的相違を生む原因としてTGFβ1を中心としたカスケードが関与している可能性があることを見出した点において、有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 産婦人科学 吉村 泰典  
病理学 坂元 亨宇 病理学 岡田 保典  
先端医科学 河上 裕  
学術確認担当者：北島 政樹、坂元 亨宇  
審査委員長：坂元 亨宇  
研究指導者：野澤 志朗（産婦人科学）

試問日：平成16年12月15日