

平成 22 年 4 月 1 日現在

研究種目：若手研究 B
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20791157
 研究課題名（和文）アクチビン・インヒビン不均衡に因る卵巣癌・子宮内膜癌の発生と抗癌剤耐性機序の解析
 研究課題名（英文） Analysis of tumorigenesis and drug-resistance of ovarian/endometrial cancer due to imbalance of activin and inhibin.
 研究代表者 馬淵 泰士 (MABUCHI YASUSHI)
 和歌山県立医科大学医学部助教
 研究者番号：80382357

研究成果の概要（和文）：

卵巣子宮内膜症性嚢胞および正常子宮内膜において、インヒビン β A サブユニット、アクチビンAの局在が認められた。インヒビン α サブユニットは卵巣子宮内膜症性嚢胞および正常子宮内膜双方において、局在が認められなかった。アクチビン受容体 IA, IB, IIA, IIB それぞれが、卵巣子宮内膜症性嚢胞および正常子宮内膜において発現が認められた。同様に、Smad2, 3, 4 いずれも、卵巣子宮内膜症性嚢胞および正常子宮内膜において発現が認められた。

これらの結果より、インヒビンではなくアクチビンが正常子宮内膜および卵巣子宮内膜症性嚢胞によって産生され、そのシグナル伝達系が存在することが示された。

研究成果の概要（英文）：

No immunostaining for the α -subunit of inhibin was observed in ovarian endometriosis and the normal endometrium. Positive immunostaining for the β A-subunit of inhibin, activin A, activin receptors type IA, type IB, type IIA, type IIB, Smad2, Smad3 and Smad4 was observed in ovarian endometriosis and the normal endometrium.

These results suggest that activin A, but not inhibins, might be produced by ovarian endometriosis and the normal endometrium, and that the activin signal transduction system might exist in both ovarian endometriosis and the normal endometrium.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学

産婦人科学

キーワード：アクチビン・インヒビン、卵巣癌

1. 研究開始当初の背景

子宮内膜症は子宮内膜以外の部位に子宮内膜細胞が存在する疾患であり、それ自体悪性ではないが異所性子宮内膜細胞は増殖、浸潤していくという特徴を持つ。

アクチビンとインヒビンは TGF- β superfamily に属し、種々の組織において細胞増殖や分化に関与している。アクチビンとインヒビンはともに糖蛋白のダイマーを形成しており、そのサブユニットの組み合わせにより以下のように命名されている。activin A ($\beta A/\beta A$), activin B ($\beta B/\beta B$), activin AB ($\beta A/\beta B$), inhibin A ($\alpha/\beta A$) and inhibin B ($\alpha/\beta B$)。

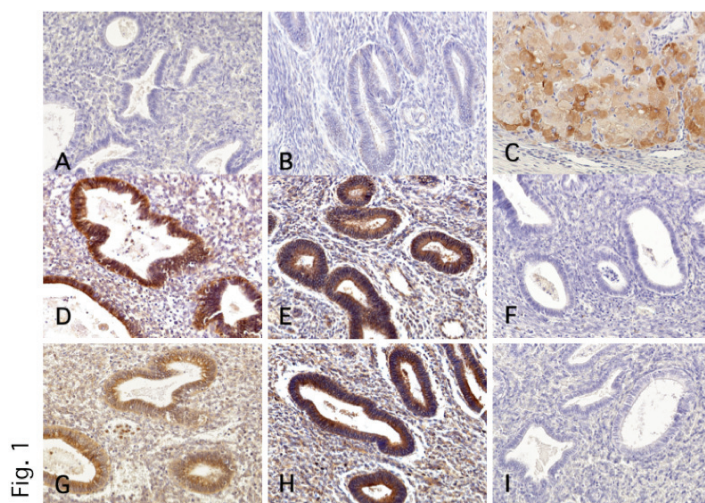
アクチビンはまず activin type II receptor (ActR IIA or ActR IIB) に結合し type I receptor (ActR IA or ActR IB) と複合体を形成する。その刺激が細胞内の Smad2 あるいは Smad3 のリン酸化を促進し、Smad 4 との複合体が核内に情報を伝達している。

我々は、これまで、正常子宮内膜においてアクチビンAが産生されていることを報告した。さらに、文献的には、子宮内膜において各 Smad が発現し、TGF- β により Smad の発現が増強し Smad3 が核内への移動が促進される現象が報告されている。

他の研究者によると、inhibin knock out mouce において性索間質性腫瘍の発生が増加すると報告されている。さらに別の報告では、activin A が、inhibin α knock out mouce において性索間質性腫瘍の増殖を促進するといわれている。

血管新生因子である VEGF (vascular endothelial growth factor) は、非子宮内膜症群よりも子宮内膜症群において、子宮内膜細胞や腹水中での発現が有意に高いと報告されている。さらに HGF (hepatocyte growth factor) とその受容体である c-Met も、非子宮内膜症群よりも子宮内膜症群において、子宮内膜細胞や腹水中での発現が有意に高いと報告されている。

上記のように種々のサイトカインと子宮内膜症との関連が明らかになっているが、子宮内膜症性におけるアクチビンの局在、そのシグナル伝達系の発現状況、その意義についてはよく知られていない。



2. 研究の目的

卵巣子宮内膜症性嚢胞における、インヒビン α サブユニット、 βA サブユニット、アクチビンA、アクチビン各受容体、Smad の発現の状況を明らかにすることにより、アクチビンシグナル伝達系が子宮内膜症の発生や増殖に及ぼす作用を解明することを目的に研究を行った。

3. 研究の方法

卵巣子宮内膜症性嚢胞および正常子宮内膜における、インヒビン α サブユニット、 βA サブユニット、アクチビンA、アクチビン各受容体、Smad の局在を免疫組織化学的手法にて検討した。卵巣子宮内膜症性嚢胞は re-AFS 分類で stage III あるいは IV の 13 人の患者から採取した。正常子宮内膜は子宮頸部新生物にて子宮全摘術を受けた 5 人の患者から、サンプルを採取した。子宮内膜症群および正常子宮内膜群の平均年齢はそれぞれ 38.9 歳および 38.2 歳であった。この研究は本学倫理委員会の承認のもと実施した。

免疫組織化学は各蛋白に特異的な抗体を用いた ABC 法にて検討した。

4. 研究成果

figure 1 に示すとおり、卵巣子宮内膜症性嚢胞および正常子宮内膜において、インヒビン βA サブユニット、アクチビンAの局在が認められた。インヒビン α サブユニットは卵巣子宮内膜症性嚢胞および正常子宮内膜双方において、局在が認められなかった。

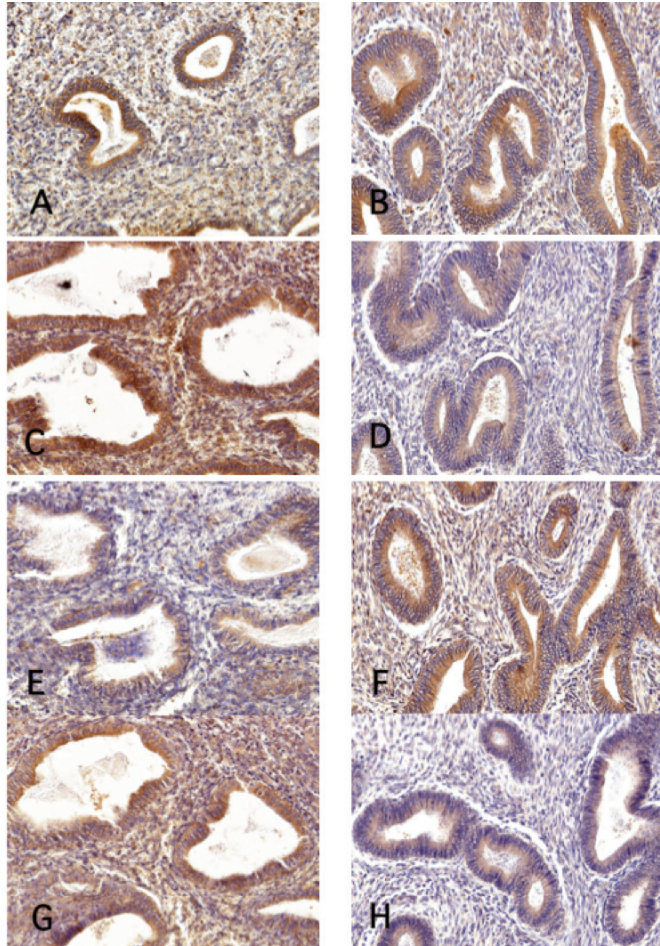
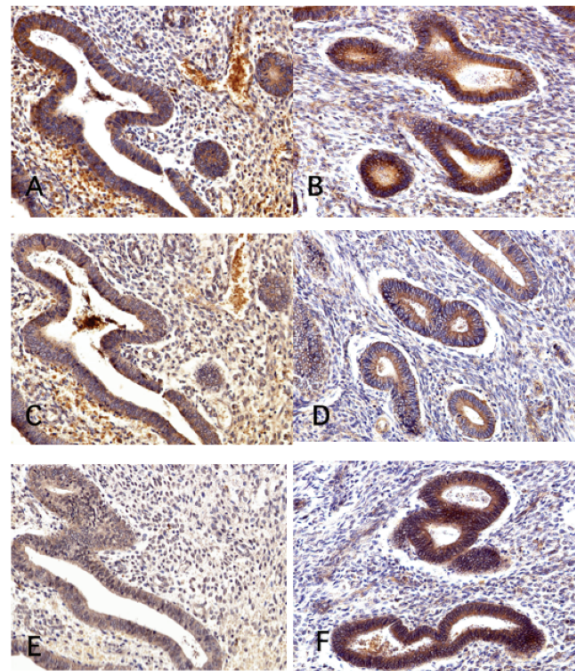


Fig. 2

Figure2 に示すとおり、アクチビン受容体 IA, IB, IIA, IIB それぞれが、卵巣子宮内膜症性嚢胞および正常子宮内膜において発現が認められた。同様に、Smad2, 3, 4 いずれも、卵巣子宮内膜症性嚢胞および正常子宮内膜において発現が認められた (figure3)。

これらの結果より、インヒビンではなくアクチビンが、正常子宮内膜および卵巣子宮内膜症性嚢胞によって産生されることが示された。また、そのシグナル伝達系が存在することが示された。また、正常子宮内膜と卵巣子宮内膜症性嚢胞における Smad 陽性率の差異から、Smad の子宮内膜症細胞の増殖に関与している可能性も示唆される。子宮内膜症性嚢胞は卵巣癌（とくに類内膜腺癌あるいは明細胞腺癌）の前癌病変であることが認められつつあり、子宮内膜症の発生および増殖に対するアクチビンシグナル伝達系の役割を解明することは、今後卵巣癌の発生および増殖における同伝達系の意義を解き明かす事につながるものと考えられる。

Fig.3



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件、査読有り)

1, Yasushi Mabuchi, Mareo Yamoto, Sawako Minami, Naohiko Umesaki. Immunohistochemical localization of inhibin and activin subunits, activin receptors and Smads in ovarian endometriosis. *International Journal of Molecular Medicine*, 25: 17-23, 2010

Fig. 1. Immunohistochemical localization of inhibin subunits and activin A in ovarian endometriosis and the normal endometrium. Tissues stained brown are positive for immunoreactivity. The nuclei are stained blue. The left and middle panels are ovarian endometriosis (A, D and G) and the normal endometrium in the proliferative phase (B, E and H), respectively. Representative sections showing immunostaining for the α -subunit (A and B), β A-subunit (D and E) and activin A (G and H). No immunostaining specific for the α -subunit (A) was observed in ovarian endometriosis and the normal endometrium (B). Immunostaining for the

β A-subunit (D and E) and activin A (G and H) was evident in the cytoplasm of cells from ovarian endometriosis and the normal endometrium. Positive immunostaining for the α -subunit was observed in the luteal cells of the human corpus luteum (C). No immunostaining was observed in ovarian endometriotic tissues treated with a secondary antimouse IgG only (F) or a secondary antimouse IgM only (I).

Fig. 2. Immunohistochemical localization of activin receptors type IA, type IB, type IIA and type IIB in ovarian endometriosis and the normal endometrium. The left panels are ovarian endometriosis (A, C, E and G) and the right panels are the normal endometrium (B, D, F and H). Representative sections showing immunostaining for activin receptors, type IA (A and B), type IB (C and D), type IIA (E and F) and type IIB (G and H). Immunostaining for activin receptor type IA, type IB, type IIA and type IIB was evident in the cytoplasm and the cell surface of ovarian endometriosis and the normal endometrium.

Fig. 3. Immunohistochemical localization of Smad 2, Smad 3, and Smad 4 in ovarian endometriosis and the normal endometrium. The left panels are ovarian endometriosis (A, C and E) and the right panels are the normal endometrium (B, D and F). Representative sections showing immunostaining for Smad 2 (A and B), Smad 3 (C and D) Smad 4 (E and F). Immunostaining for Smad 2, Smad 3 and Smad 4 was evident in the cytoplasm and nucleus of cells from ovarian endometriosis and the normal endometrium.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

馬淵 泰士 (MABUCHI YASUSHI)

和歌山県立医科大学医学部助教

研究者番号 : 80382357