

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592461

研究課題名(和文)多嚢胞性卵巣症候群における若年子宮内膜癌発症に関する遺伝学的研究

研究課題名(英文)Genetic studies for the young endometrial cancer with polycystic ovary syndrome

## 研究代表者

加嶋 克則 (KASHIMA, KATSUNORI)

新潟大学・医歯学総合病院・教授

研究者番号：50345500

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：当科の40歳以下の若年子宮内膜癌の割合は、1990～1999年は6.1%であったが、2010～2014年は10.0%と増加していた。画像所見が確認できた若年症例34症例中15症例(44.1%)において多嚢胞性卵巣が合併していた。子宮内膜癌の危険因子は、2つのカテゴリーからなる。第1は肥満、多嚢胞卵巣症候群を含む、過剰なエストロゲン状態であり、第2は遺伝性疾患である。今回、インスリン受容体遺伝子のHis 1058 C/T多型を解析し、Body mass index 20未満の日本人の多嚢胞性卵巣症候群症例の発症にインスリン受容体遺伝子のHis 1058 C/T多型が関与していることを報告した。

研究成果の概要(英文)：The ratio of endometrial cancer patients under the age of 40 years increased at our hospital. The frequency between 1990 and 1999 was 6.1%, but the frequency between 2010 and 2014 increased to 10.0%. On the other hand, polycystic ovaries observed in 15 cases (44.1%) among 34 young endometrial cancer patients that image findings were evaluable. Well-recognized risk factors for developing endometrial cancer fall under two main categories. The first category encompasses conditions of excess estrogen, including obesity, polycystic ovarian syndrome, as well as exogenous exposure to unopposed estrogen therapy. The second risk category involves hereditary syndromes. We reported that the His 1058 C/T polymorphism at the tyrosine kinase domain of the insulin receptor gene had relation with the pathogenesis of lean (body mass index < 20) polycystic ovary syndrome patients in a Japanese population.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：多嚢胞性卵巣症候群 若年子宮内膜癌

### 1. 研究開始当初の背景

本邦では子宮内膜癌の患者数が、最近 10 年間で約 2 倍以上に増加してきており、40 歳以下のいわゆる若年子宮内膜癌も増加傾向にある。生殖可能年齢における悪性腫瘍の一つとして、非常に重要な疾患である。若年子宮内膜癌の中で多嚢胞性卵巣症候群患者の占める割合が約 30~60%であると報告されており、一般女性に比較して有意に高率である。

多嚢胞性卵巣症候群は、月経異常・無排卵性不妊・血中黄体ホルモン高値・血中アンドロゲン高値・卵巣組織の多嚢胞性変化などの病態を呈する症候群であり、不妊症の原因として増加傾向にある。発症機序については、アンドロゲン産生異常、インスリン抵抗性の亢進、インスリン様増殖因子の関与、ゴナドトロピン分泌異常などの関与が指摘されているが、詳細は不明である。欧米では、病態の中隔をなすのは、機能性卵巣アンドロゲン過剰症、すなわち卵巣局所のアンドロゲン濃度の上昇であるという概念が受け入れられつつある。低濃度のアンドロゲンは、エストロゲンの基質となることに加え、顆粒膜細胞のアロマトラーゼ活性を亢進させ、エストロゲン合成を促す。

プロゲステロンによる拮抗を受けないエストロゲン状態・高エストロゲン状態に関与する高アンドロゲン状態・子宮内膜の増殖を刺激する可能性がある高インスリン血症等が子宮内膜癌発症に関与していると推測される。

### 2. 研究の目的

遺伝学の進歩により、様々な疾患の原因遺伝子が同定され、多嚢胞性卵巣症候群においてもいくつかのグループで原因遺伝子の同定が試みられている。インスリン遺伝子・カルパイン 10 遺伝子などの遺伝子が疾患感受性遺伝子の候補として解析がなされてきたが、症例の収集が困難なこともあり、残念ながら現在のところ十分な成果が上がっていない。さらに、生殖可能年齢の若年子宮内膜癌合併に関与する疾患感受性遺伝子の研究報告はほとんどない。

近年増加してきている若年子宮内膜癌を、多嚢胞性卵巣症候群の関与の面から解析し、疾患感受性候補遺伝子を明らかにすることにより、若年子宮内膜癌発生の予防そして新たな治療法の開発に貢献することを目的とした。

### 3. 研究の方法

(1)40 歳以下の若年子宮内膜癌症例を蓄積し、多嚢胞性卵巣症候群合併の頻度を検討する。(多嚢胞性卵巣症候群診断基準)

臨床症状として月経異常を認める。

超音波断層検査で多数の卵胞の嚢胞状変化を認める。

内分泌検査所見として LH の基礎分泌値高

値を認め、FSH は正常範囲である。

(2)末梢血より DNA 抽出キットを用いて DNA を抽出する。

若年子宮内膜癌症例において、多嚢胞性卵巣症候群における以下のような疾患感受性候補遺伝子を選択する。

ステロイドホルモンの合成や作用に関与する遺伝子

糖代謝に関与する遺伝子

ゴナドトロピンの作用や調節に関与する遺伝子

肥満に関与する遺伝子

候補として、CYP11a 遺伝子・アンドロゲン受容体遺伝子・SHBG 遺伝子・LH 遺伝子・EPHX 遺伝子・インスリン遺伝子・インスリン受容体遺伝子・カルパイン 10 遺伝子・PPAR- 遺伝子・レプチン遺伝子・レプチン受容体遺伝子などが挙げられる。

一塩基多型データベースにてこれらの遺伝子内の一塩基多型を検索し解析を行う。一塩基多型解析は TaqMan Probe 法を用いる。さらに、若年子宮内膜癌症例において多嚢胞性卵巣症候群の合併症例と非合併症例との間で相関解析を行い、若年子宮内膜癌合併に関与する疾患感受性遺伝子の解析を行う。

(3)一塩基多型と発症年齢、進行期、ホルモン療法感受性などの臨床所見との関連を解析する。

### 4. 研究成果

#### (1)子宮内膜癌症例の推移

当科における子宮内膜癌症例数および 40 歳以下の若年症例の割合

- ・1990~1999 年：6.1% (11 症例/180 症例)
- ・2000~2009 年：7.0% (22 症例/313 症例)
- ・2010~2014 年：10.0% (19 症例/190 症例)

\* 当科症例の検討において、子宮内膜癌症例数が増加していることが確認された。

#### (2)若年子宮内膜癌症例における多嚢胞性卵巣症候群合併の頻度

臨床所見が確認できた若年症例 34 症例中 15 症例 (44.1%) において多嚢胞性卵巣症候群が合併していた。BMI は 25 以下が 8 症例、他の 7 症例は 30 以上であり、約半数が肥満症例であった。

\* 若年子宮内膜癌症例における多嚢胞性卵巣症候群の合併頻度が高いことが確認された。

#### (3)多嚢胞性卵巣症候群発症におけるインスリン受容体遺伝子多型の関与に関する検討

・多嚢胞性卵巣症候群 61 症例

・コントロール群 99 症例

インスリン受容体遺伝子の His 1058 C/T (tyrosine kinase Domain) 多型を解析

全体では有意差を認めなかった (表 1)。

表1. インスリン受容体遺伝子のHis 1058 C/T 多型

多型	多嚢胞性卵巣症候群 (n=61)	コントロール (n=99)	P value
<b>Genotype</b>			<b>0.308</b>
C/C	29 (47.5%)	35 (35.4%)	
C/T	21 (34.4%)	43 (43.4%)	
T/T	11 (18.0%)	21 (21.2%)	
<b>Alleles</b>			<b>0.173</b>
C	79 (64.8%)	113 (57.1%)	
T	43 (35.2%)	85 (42.9%)	

(Chi square test)

BMI を 20 未満と 20 以上にわけ、再検討を施行すると、BMI20 以上の症例では有意差を認めなかったが (表 2)、BMI20 未満の症例では有意差を認めた (表 3)。BMI に関しては、20~25 および 25 以上でわけた場合も検討したが、いずれも有意差を認めなかった。

表2. インスリン受容体遺伝子のHis 1058 C/T 多型 (BMI20以上)

多型	多嚢胞性卵巣症候群 (n=20)	コントロール (n=41)	P value
<b>Genotype</b>			<b>0.644</b>
C/C	16 (39.0%)	20 (34.5%)	
C/T+T/T	25 (61.0%)	38 (65.5%)	
<b>Alleles</b>			<b>0.818</b>
C	48 (58.5%)	66 (56.9%)	
T	34 (41.5%)	50 (43.1%)	

(Chi square test)

表3. インスリン受容体遺伝子のHis 1058 C/T 多型 (BMI20未満)

多型	多嚢胞性卵巣症候群 (n=20)	コントロール (n=41)	P value
<b>Genotype</b>			<b>0.037*</b>
C/C	13 (65.0%)	15 (36.6%)	
C/T+T/T	7 (35.0%)	26 (63.4%)	
<b>Alleles</b>			<b>0.029*</b>
C	31 (77.5%)	47 (57.3%)	
T	9 (22.5%)	35 (42.7%)	

(Chi square test)

\* BMI 20 未満の日本人の多嚢胞性卵巣症候群症例の発症にインスリン受容体遺伝子の His 1058 C/T 多型が関与している可能性が示唆された。今後は、若年子宮内膜癌発症への関与を解析予定である。

次に、インスリン受容体遺伝子の His 1058 C/T 多型が多嚢胞性卵巣症候群症例のインスリン抵抗性に影響を与えているか臨床データをもとに検討した。

BMI20 以上の多嚢胞性卵巣症候群症例ではインスリン抵抗性への影響に有意差を認めなかったが (表 4)、BMI20 未満の多嚢胞性卵巣症候群症例ではインスリン抵抗性への影響に有意差を認めた (表 5)。

表4. 多嚢胞性卵巣症候群症例におけるインスリン受容体遺伝子のHis 1058 C/T 多型がインスリン抵抗性に与える影響 (BMI20以上)

	C/C群 (n=16)	C/T+T/T群 (n=25)	P value
空腹時血糖値 (mg/dL)	88.9±13.5	85.2±6.3	0.242
空腹時インスリン値 (μU/mL)	14.9±6.9	13.7±9.6	0.668
HOMA-IR	3.2±2.1	2.9±2.0	0.648

(Unpaired t test)

表5. 多嚢胞性卵巣症候群症例におけるインスリン受容体遺伝子のHis 1058 C/T 多型がインスリン抵抗性に与える影響 (BMI20未満)

	C/C群 (n=13)	C/T+T/T群 (n=7)	P value
空腹時血糖値 (mg/dL)	88.2±7.1	78.7±7.1	0.011*
空腹時インスリン値 (μU/mL)	8.2±4.5	3.7±0.5	0.018*
HOMA-IR	1.8±1.1	0.8±0.1	0.029*

(Unpaired t test)

\* BMI 20 未満の日本人の多嚢胞性卵巣症候群症例のインスリン抵抗性にインスリン受容体遺伝子の His 1058 C/T 多型が関与している可能性が示唆された。

## 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)  
Kashima K, Yahata T, Fujita K, Tanaka K. Polycystic ovary syndrome: association of a C/T single nucleotide polymorphism at tyrosine kinase domain of insulin receptor gene with pathogenesis among lean Japanese women. The Journal of Reproductive Medicine. 2013 Nov-Dec; 58(11-12): 491-496. 査読有  
<http://www.reproductivemedicine.com>

[学会発表](計1件)  
 加嶋克則・西野幸治・西川伸道・関根正幸・芹川武大・榎本隆之、子宮体癌における卵巣転移のリスク因子に関する検討、第46回日本婦人科腫瘍学会、2014年7月18日、会場名(茨城県・宇都宮市)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

加嶋 克則 (KASHIMA, Katsunori)

新潟大学・医歯学総合病院・教授

研究者番号：50345500

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし