

自己評価報告書

平成 23 年 4 月 25 日現在

機関番号： 15101
研究種目： 基盤研究(A)
研究期間： 2008～2011
課題番号： 20249066
研究課題名(和文) 子宮内膜症の癌化とその対策 -前向きコホート研究と分子生物学的研究によるアプローチ
研究課題名(英文) Investigation into malignant transformation of endometriosis -prospective cohort study and molecular biology research
研究代表者 寺川 直樹 (TERAKAWA NAOKI)
鳥取大学・名誉教授
研究者番号： 90163909

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： JEMS, 子宮内膜症, がん化, 疫学研究

1. 研究計画の概要

卵巣子宮内膜症性嚢胞からの癌化が知られているが、生殖年齢層のおよそ10%が子宮内膜症に罹患するとされており看過できるものではない。卵巣子宮内膜症性(チョコレート)嚢胞からの癌化の大部分は明細胞腺癌と類内膜腺癌であり、明細胞腺癌は欧米に比して本邦で頻度が高いことが報告されている。これらの背景から、世界初の前方視的研究「本邦における子宮内膜症の癌化の頻度と予防に関する疫学研究 (JEMS)」を企画した。本研究の目的は、大規模な統計学的解析により、(1) 卵巣チョコレート嚢胞の正確な癌化率を算出し、(2) 患者背景の解析からリスク 因子を抽出し、(3) 嚢胞摘出術による癌発生の予防効果を検索することである。研究デザインは前向きコホート研究およびネステッド・ケース・コントロール研究からなり、全国の医療機関を受診した30歳以上の卵巣チョコレート嚢胞患者を対象に4年間で12,000人の患者情報を集積し、10年間の追跡予後調査を行うものである。また、手術で摘出された卵巣チョコレート嚢胞、ならびに卵巣チョコレート嚢胞を合併した卵巣明細胞腺癌組織からレーザーマイクロダイセクション法にて、異なる組織由来の上皮細胞群を分離後、RNAを抽出し、DNAマイクロアレイ解析にて網羅的遺伝子発現情報を検討する。この解析データを基に、卵巣チョコレート嚢胞から明細胞癌への発癌に関与する遺伝子群を検索し、分子生物学的手法を用いて、それらの機能解析を行う。

2. 研究の進捗状況

各医療施設における倫理委員会の承認を得た全国45の施設から患者登録を順次開始している。平成22年度には、第1回の全国予後調査を終え、卵巣チョコレート嚢胞摘出患者からの卵巣癌発生も報告された。登録患者の年齢、チョコレート嚢胞の大きさ、腫瘍マーカー(CA125)、治療方針などについて詳細なプロファイリングを行っており、現在第2回目の予後調査中である。患者登録数が目標に達していないことから、全国の大学病院をはじめとする医療施設に参加を募り、施設を拡充している。さらに上述した前方視的研究に加え、過去3年間を対象期間とした「卵巣チョコレート嚢胞の癌化に関する後方視的研究」を開始した。癌化症例は閉経前に多いこと、チョコレート嚢胞摘出後の癌化症例数が予想よりも多いこと、癌化症例のCA125が必ずしも高値を示さないこと、腫瘍形成による疼痛が比較的軽度であることなどが判明した。これらの成績や進捗状況は、日本産科婦人科学会、日本産科婦人科内視鏡学会、および日本エンドメトリオーシス学会における実務担当者会議で報告している。

また、卵巣チョコレート嚢胞(組織1)およびチョコレート嚢胞(組織2)を合併した明細胞腺癌組織(組織3)から異なる3種類の組織由来の上皮細胞群を分離・RNA抽出を終えた。続いて、DNAマイクロアレイ(Gene Chip解析)にて遺伝子発現解析を行った。この解析

データを基に、卵巣明細胞癌細胞株を用いて、卵巣チョコレート嚢胞から明細胞癌への発癌に関与する遺伝子群の検索を行い、それらの機能解析を開始した。

3. 現在までの達成度
遅れている。

登録開始後約2年が経過した時点で、目標設定の約20%の患者登録状況である。基礎的研究では、GeneChip解析に必要とされる卵巣チョコレート嚢胞組織からの上皮細胞由来のサンプル採取ならびにRNA抽出が困難であったために、遺伝子解析が遅れた。

4. 今後の研究の推進方策

平成23年度6月より、全国の日本産科婦人科学会員へのパンフレットの配布を企画しており、新規の研究参加施設を拡充し、大幅な患者登録を図る。さらには、電子メールや学会での実務担当者会議ならびに報告会により、会員の患者登録を喚起する。基礎的研究に関しては、GeneChip解析データを得ており、積極的に研究を推進する。

5. 代表的な研究成果

(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3件)

1. Taniguchi F, Harada T Apoptosis and endometriosis. *Frontier and Bioscience*, 1(3), 2011, 648-662
2. Izawa M, Taniguchi F, Uegaki T, Takai E, Iwabe T, Terakawa N, Harada T Demethylation of a nonpromotor cytosine-phosphate-guanine island in the aromatase gene may cause the aberrant upregulation in endometriotic tissues. *Fertility and Sterility*, 95(1), 2011, 33-39
3. Suou K, Taniguchi F, Tagashira Y, Kiyama T, Terakawa N, Harada T Apigenin inhibits tumor necrosis factor α -induced cell proliferation and prostaglandin E2 synthesis by inactivating NF κ B in endometriotic stromal cells. *Fertility and Sterility*, 95(4), 2011, 1518-1521

[学会発表] (計2件)

谷口文紀

「本邦における子宮内膜症の癌化の頻度と予防に関する疫学研究」JEMS 中間報告
第31回日本エンドメトリオーシス学会ワークショップ 2010. 1.16 京都東急ホテル(京都市)

谷口文紀

「本邦における子宮内膜症の癌化の頻度と予防に関する疫学研究」JEMS 中間報告
第32回日本エンドメトリオーシス学会
2011. 1.21 都市センターホテル(東京都)