

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 11 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

研究成果の概要（和文）：

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」を企画した。全国の医療施設から約2,000名の子宮内膜症患者の登録を得て、患者データを解析した。登録患者からの癌発生は7例報告されており、患者登録および解析を継続している。分子生物学的研究としては、卵巣チョコレート嚢胞と卵巣明細胞腺癌組織から上皮細胞群を捕捉したのちに、網羅的遺伝子発現の検討を行い発癌に関与する遺伝子群を検索した。線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)-2遺伝子の卵巣癌組織での発現増強に注目して機能解析を行った。

研究成果の概要（英文）：

This project is the prospective study "Investigation for malignant transformation of endometriosis in Japan". We have analyzed the personal data collected from approximately 2,000 patients diagnosed as endometriosis. Of these patients, seven patients who have had ovarian cancer derived from endometrioma until 2011, and this research work will be conducted for next 10 years. In the basic molecular experiments, only the epithelial cells derived from ovarian endometrioma and clear cell carcinoma of ovary were captured, and analyzed gene expression profile by using the comprehensive cDNA microarray. We assessed the expression and function of fibroblast growth factor receptor (FGFR)-2 associated with the malignant transformation of endometrioma.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	12,200,000	3,660,000	15,860,000
2009 年度	12,400,000	3,720,000	16,120,000
2010 年度	5,900,000	1,770,000	7,670,000
2011 年度	6,600,000	1,980,000	8,580,000
年度			
総計	37,100,000	11,130,000	48,230,000

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：JEMS, 子宮内膜症, がん化, 疫学研究

1. 研究開始当初の背景

卵巣子宮内膜症性(チョコレート)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ない。卵巣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知られている。卵巣チョコレート嚢胞患者の癌化に関する情報は乏しい。症例の集積に関して単一の施設では限界があることから、このような状況を打開するためには、多数の症例の情報およびその後の経過を検討していく以外に方法はない。これらの背景から、世界で初めての前方視的研究「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)」を開始した。

2. 研究の目的

(1) 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

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。

(2) 分子生物学的研究

DNA マイクロアレイによる網羅的遺伝子解析の成績に基づいて、卵巣チョコレート嚢胞癌化におけるキーファクターを探索し、抽出した遺伝子群に関して機能解析を行う。

3. 研究の方法

(1) 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人の患者初診時情報を集積し、登録後10年間の追跡予後調査を行う。具体的には、卵巣チョコレート嚢胞を有する患者を対象に、登録センターへの初診時情報の登録を継続する。ネステッド・ケース・コントロール研究では、上記コホート研究をベース集団とし、卵巣癌発生をケース、そのケースとマッチさせ抽出したコントロールを対象とする。抽出された患者における治療歴の詳細調査を行う。

(2) 手術時に採取した卵巣チョコレート嚢胞、明細胞腺癌の新鮮凍結切片を用いて、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したのちに、DNA マイクロアレイ解析を用いて網羅的な遺伝子発現情報の検討を行った。この解析データを基にして、卵巣チョコレート嚢胞から明細胞腺癌への発癌に関する遺伝子群を検索し、それらの機能解析を行った。

4. 研究成果

(1) 各医療施設の倫理委員会の承認を得た施設から患者登録を順次開始し、登録数は約2,000を数えた。当初の計画した患者登録数が得られていないが、登録期間の延長と新規登録施設を増加させて対応することとしている。登録患者からの癌発生は7例報告されており、現在第3回目の全国予後調査を実施しており、データ解析中である。長期予後を検討する研究であるために、まだ結論が導いていないが、今後約10年間にわたって患者予後を評価して、目的を遂行する予定である。

(2) 卵巣チョコレート嚢胞と卵巣明細胞腺癌組織から上皮細胞群を捕捉したのちに、遺伝子発現を網羅的検索した。卵巣チョコレート嚢胞に比して、卵巣明細胞腺癌で高い発現比を有する遺伝子群のうち、Fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2)の発現増強に着目した。卵巣チョコレート嚢胞と明細胞腺癌の全ての上皮組織でFGFR2遺伝子および蛋白の発現がみられ、明細胞腺癌組織では発現が増強した。また、殆どの卵巣明細胞腺癌株では、FGFR2蛋白発現がみられること、リガンド添加で発現増強がみられたシグナル伝達分子(ERK1/2 および Akt)のリン酸化蛋白発現がFGFR2阻害剤処理にて減弱することを示した。

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16件)

- (1) Taniguchi F, Terakawa N, Harada T et al. Apoptosis and endometriosis. *Front Biosci*, 2011, 3, 648-662. 査読有
- (2) Itamochi H, Terakawa N et al. Novel mechanism of reduced proliferation in ovarian clear cell carcinoma cells: Cytoplasmic sequestration of CDK2 by p27. *Gynecol Oncol* 2011,122, 641-647. 査読有
- (3) Itamochi H, Terakawa N, Harada T et al. Inhibiting the mTOR pathway synergistically enhances cytotoxicity in ovarian cells induced by etoposide through upregulation of c-Jun. *Clin Cancer Res*, 2011, 17, 742-4750. 査読有
- (4) Suou K, Taniguchi F, Harada T, Terakawa N.et al. 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*, 2011, 95, 1518-1521. 査読有
- (5) Izawa M, Taniguchi F, Harada T, et al. Demethylation of a nonpromotor cytosine-phosphate-guanine island in the aromatase gene may cause the aberrant upregulation in endometriotic tissues. *Fertility and Sterility*, 2011, 95, 33-39. 査読有
- (6) Takenaka Y, Taniguchi F, Terakawa N, Harada T et al. Lipopolysaccharide promoted proliferation and invasion of endometriotic stromal cells via induction of cyclooxygenase-2 expression. *Fertility and Sterility*, 2010, 93(1): 325-327. 査読有
- (7) Watanabe A, Taniguchi F, Terakawa N, Harada T, et al. The role of survivin in the resistance of endometriotic stromal cells to drug-induced apoptosis. *Hum Reprod*, 2009 24(12): 3172-3179. 査読有
- (8) Taniguchi F, Harada T, Terakawa N, et al. TAK1 activation for cytokine synthesis and proliferation of endometriotic cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2009, 307(1-2):196-204. 査読有
- (9) Miyamoto A, Taniguchi F, Harada T, Terakawa N. et al. TNF alpha gene silencing reduced lipopolysaccharide-promoted proliferation of endometriotic stromal cells. *Am J Reprod Immunol*. 2009, 61(4): 277-285. 査読有
- (10) Tagashira Y, Taniguchi F, Harada T, Terakawa N. et al. Interleukin-10 attenuates TNF-alpha-induced interleukin-6 production in endometriotic stromal cells. *Fertil Steril*. 2009, 91: 2185-2192. 査読有
- (11) Harada T, Terakawa N et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril*. 2009, 91(3): 675-681. 査読有
- (12) Momoeda M, Harada T, Terakawa N et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J.Obstet.Gynaecol.Res*. 2009, 35(6), 1069-1076. 査読有
- (13) Izawa M, Harada T, Taniguchi F, Terakawa N et al. An epigenetic disorder may cause aberrant expression of aromatase gene in endometriotic stromal cells. *Fertil Steril*. 2008, 89(3): 1390-1396. 査読有
- (14) Itamochi H, Terakawa N et al. Mechanisms of chemoresistance and poor prognosis in ovarian clear cell carcinoma. *Cancer Sci*. 2008, 99(4), 653-658. 査読有
- (15) Taniguchi F, Harada T, Terakawa N et al. Aberrant expression of keratinocyte growth factor receptor in ovarian surface epithelial cells of endometrioma. *Fertil Steril*. 2008, 89(2): 478-480. 査読有
- (16) Ohama Y, Harada T, Taniguchi F, Terakawa N et al. Peroxisome proliferator-activated

receptor- γ ligand reduced tumor necrosis factor- α -induced interleukin-8 production and growth in endometriotic stromal cells. Fertil Steril. 2008, 89(2): 311-317. 査読有

〔学会発表〕(計 32 件)

(1) 谷口文紀、原田 省、林 邦彦、小林 浩、百枝幹雄、寺川直樹「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(長崎市) 2012.1.21

(2) 高井絵理、谷口文紀、原田 省 他

薬用ハーブによる子宮内膜症間質細胞の増殖および PGE2 産生抑制 第 56 回日本生殖医学会学術講演会(横浜市)2011.12.9

(3) 板持広明、寺川直樹、原田 省 他 卵巣癌に対する mTOR 阻害剤を用いた至適併用化学療法の探索 第 70 回日本癌学会学術総会(名古屋市)2011.10.3

(4) 谷口文紀、寺川直樹、原田 省 他 ジェノゲストによる子宮内膜症間質細胞の増殖抑制作用とその機序 第 55 回日本生殖医学会学術講演会(徳島市) 2011.11.11

(5) 東 幸弘、谷口文紀、寺川直樹、原田 省 他 子宮内膜症細胞におけるエストロゲン受容体 α の発現解析 第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会(大阪市) 2011.8.30

(6) 上垣 崇、谷口文紀、寺川直樹、原田 省 他 正所性子宮内膜および子宮内膜症組織における IAP ファミリー発現の差異 第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会(大阪市) 2011.8.30

(7) 板持広明、寺川直樹、原田 省 他 卵巣癌癌性腹膜炎モデルに対する mTOR 阻害剤を用いた至適併用化学療法の探索 第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会(大阪市) 2011.8.30

(8) Itamochi H, Terakawa N, Harada T et al. Inhibiting the mTOR pathway synergistically enhances etoposide-induced cytotoxicity by

upregulating c-Jun in ovarian cancer cells. 102th Annual Meeting of American Association for Cancer Reserach(Orlando, USA) 2011.4.4

(9) 谷口文紀、原田 省、林 邦彦、小林 浩、百枝幹雄、寺川直樹「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(東京都) 2011.1.22

(10) Taniguchi F, Terakawa N, Harada T et al. Aberrant expression of IAP family in endometriotic cells may cause resistance to apoptosis. 66th Annual Meeting of American Society for Reproductive Medicine (Denver, USA) 2010.10.26

(11) Taniguchi F, Harada T et al. The mechanism of resistance to apoptosis in endometriosis. The First Asian Conference on Endometriosis (Shanghai, China) 2010.10.16

(12) 大石徹郎、板持広明、寺川直樹、原田 省 他 卵巣明細胞腺癌に対する ERK を標的とした分子標的治療 第 69 回日本癌学会学術総会(名古屋市)2010.9.23

(13) 谷口文紀、原田 省、寺川直樹 他 子宮内膜症細胞のアポトーシス抵抗性における Survivin の関与 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会(東京都) 2010.4.24

(14) 周防加奈、谷口文紀、原田 省 寺川直樹 他 Apigenin による子宮内膜症間質細胞の増殖および PGE2 産生の抑制 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会(東京都) 2010.4.24

(15) Terakawa N, Fazleabas A. Regulation of endometrial function. 14th Internatiomnal Congress of Endocrinology. (Kyoto, Japan) 2010. 3.27

(16) 谷口文紀、原田 省、林 邦彦、小林 浩、百枝幹雄、寺川直樹「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(京都市) 2010.1.16

(17) Taniguchi F., Terakawa N., Harada T et al.
Apigenin inhibits TNF α -induced cell proliferation in endometriotic stromal cells. 65th Annual Meeting of American Society for Reproductive Medicine. (Atlanta, USA) 2009. 10.18)

(18) Watanabe A, Taniguchi F., Terakawa N., Harada T et al. Possible involvement of survivin in resistance to drug-induced apoptosis of endometriotic stromal cells. 65th Annual Meeting of American Society for Reproductive Medicine. (Atlanta, USA) 2009. 10.18

(19) 原田 省、谷口文紀 他 子宮内膜症細胞のアロマターゼ発現には DNA のメチル化が関与する 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会(京都市)2009.4.4

(20) 渡邊彩子、谷口文紀、原田 省、寺川直樹 他 パスウェイ特異的アレインを用いた子宮内膜症細胞のアポトーシス抵抗性の解明 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会(京都市) 2009.4.4

(21) 宮本綾子、出浦伊万里、谷口文紀、原田省、寺川直樹 他 子宮内膜症細胞の IL-8 産生と細胞増殖に対する GnRH アゴニストおよびアンタゴニストの効果 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会(京都市)2009.4.4

(22) 竹中泰子、谷口文紀、原田 省、寺川直樹 他 LPS による子宮内膜症細胞の PGE2 産生誘導と細胞増殖および浸潤作用 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会(京都市)2009.4.4

(23) 谷口文紀、原田 省、寺川直樹 他 子宮内膜症細胞の増殖におけるシグナル分子 TAK1 の役割 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会(京都市)2009.4.4

(24) 板持広明、寺川直樹 他 卵巣明細胞腺癌に対する CDK2 活性化による CDDP 耐性克服の試み 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演

会(京都市)2009.4.4

(25) Taniguchi F., Terakawa N., Harada T et al.
Exploring mechanisms for regulating growth and survival of ectopic endometriotic cells using comprehensive DNA microarray analysis. 64th Annual Meeting of American Society for Reproductive Medicine (San Francisco, USA) 2008.11.9

(26) Watanabe A, Taniguchi F., Terakawa N., Harada T et al. Aberrant survivin expression may cause resistance to drug-induced apoptosis in human endometriotic stromal cells. 90th Annual Meeting of Endocrine Society for Reproductive Medicine (San Francisco, USA) 2008.6.16

(27) Taniguchi F., Terakawa N., Harada T et al. TAK1 may play a key role in regulating cytokine synthesis and cell proliferation of human endometriotic stromal cells. 90th Annual Meeting of Endocrine Society for Reproductive Medicine (San Francisco, USA) 2008.6.16

(28) 谷口文紀、原田 省、寺川直樹 他 DNA マイクロアレイを用いた子宮内膜症細胞における遺伝子解析—子宮内膜症細胞の増殖におけるシグナル分子 TAK1 の役割 第 81 回日本内分泌学会(青森市)2008.5.17

(29) 板持広明、寺川直樹 他 卵巣明細胞腺癌における細胞増殖能と細胞内 CDK2 局剤の解析 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会(横浜市)2008.4.12

(30) 渡邊彩子、谷口文紀、原田 省、寺川直樹 他 正所性および異所性子宮内膜間質細胞におけるアポトーシス感受性 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会(横浜市)2008.4.12

(31) 池田綾子、谷口文紀、原田 省、寺川直樹 他 TNF α に対する siRNA による子宮内膜細胞の増殖抑制 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会(横浜市)2008.4.12

(32) 田頭由紀子、谷口文紀、原田 省、寺川

直樹他 子宮内膜症細胞のサイトカイン産生に
対する IL-10 の影響と細胞内シグナル伝達 第
60 回日本産科婦人科学会学術講演会(横浜
市)2008.4.12

[その他]
ホームページ等
jems@med.tottori-u.ac.jp

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

原田 省 (HARADA TASUKU)
鳥取大学・医学部・教授
研究者番号：40218649
板持 広明 (ITAMOCHI HIROAKI)
鳥取大学・医学部・講師
研究者番号：20314601
谷口 文紀 (TANIGUCHI FUMINORI)
鳥取大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：40322218
林 邦彦 (HAYASHI KUNIHICO)
群馬大学・医学部・教授
研究者番号：80282408

(3) 連携研究者

小林 浩 (KOBAYASHI HIROSHI)
奈良県立医科大学・医学部・教授
研究者番号：40178330

百枝 幹雄 (MOMOEDA MIKIO)

聖路加国際病院・女性総合診療部・部長
研究者番号：50221627