

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 18 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791683

研究課題名(和文) 卵巣明細胞腺癌の発生機序の解明と予後の検討

研究課題名(英文) Carcinogenesis of ovarian clear cell adenocarcinoma

研究代表者

錦見 恭子 (NISHIKIMI, KYOKO)

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00536302

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：卵巣clear cell adenocarcinoma(CCA)の発生には、endometriosisから発生する機序と、adenofibromaから発生する機序が考えられている。Adenofibromaに関連したCCAとendometriosisに関連したCCAにおいて、ARID1A遺伝子をencodeするBAF250aの発現の違いを検討したところ、adenofibromaに関連したCCAには有意にBAF250aの発現低下がみられなかった。

研究成果の概要(英文)：Ovarian clear cell adenocarcinoma (CCA) is frequently associated with endometriosis, and less often with adenofibroma. We investigated loss of BAF250a expression, which is encoded ARID1A, in adenofibroma-related CCA and compared with that in endometriosis-related CCA. Loss of BAF250a expression was significantly less frequent in adenofibroma alone CCA compared with endometriosis alone CCA.

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：婦人科腫瘍学 卵巣明細胞腺癌

1. 研究開始当初の背景

本邦での卵巣明細胞腺癌は欧米に比し頻度は高く、近年増加傾向にあると考えられている。また、生殖医学の発達および結婚の晩婚化のため不妊症が増加傾向にあり、不妊治療中に発見される明細胞腺癌も散見されるようになってきた。卵巣がんガイドラインにおける妊孕性温存の条件には明細胞腺癌は含まれていないが、明細胞腺癌に対する妊孕性温存術を考慮する必要性が社会的に高まっている。妊孕性温存術を考慮する際にまず検討しなくてはならないことは、縮小手術をおこなってもその治療成績および予後が下がらないグループを抽出することである。そこで我々は平成21年度に「臨床進行期 期における卵巣明細胞腺癌の予後因子の検討」を研究テーマとして、多施設共同研究を立ち上げ、101例の卵巣明細胞腺癌を集積した。その中の一つのプロトコールとして発生機序による予後の違いを検討した。明細胞腺癌は、以前から内膜症と関連しているといわれているが、内膜症合併の有無では予後に差がないことが知られている。一方、頻度は低いものの近年注目されている発生機序が、明細胞腫瘍の良性病変であるclear cell adenofibromaから境界悪性を経て明細胞腺癌が発生するpathwayである。clear cell adenofibromaあるいは境界悪性は肉眼所見として嚢胞性変化をとみなわない充実性腫瘍であるため、肉眼的に充実性で組織学的にadenofibromaを有するものがclear cell adenofibromaから発生したと仮定すると、我々の研究班で集積した症例のなかで上記所見を有した症例に全例再発はなかった。この結果より明細胞腫瘍の良性病変であるclear cell adenofibromaから境界悪性を経て発生した明細胞腺癌は予後良好である可能性が示唆された。しかしながらこの検討は、肉眼的に充実性で組織学的にadenofibromaを有するものがclear cell adenofibromaから発生したと証明できていない点が問題となる。

そこで、2010年に、卵巣明細胞腺癌の約半数に変異があるとWiegandによって報告されたARID1A(the AT rich interactive domain 1A)に着目し、adenofibromaに関連した明細胞腺癌とendometriosisに関連した明細胞腺癌におけるARID1Aの変異の違いを検討し、adenofibroma由来の明細胞腺癌が鑑別できるのか、また予後に関連があるのか検討したいと考えた。

2. 研究の目的

Adenofibromaに関連した明細胞腺癌とendometriosisに関連した明細胞腺癌におけるARID1Aの変異の違いを検討し、両者が異なる機序で発生していると考えていいか検討すること。また、ARID1Aの変異の違いは予後と関連するのか検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1)当院および関連施設で治療を行った卵巣明細胞腺癌 93 例について、endometriosisおよびadenofibromaの有無をHE染色標本にて評価した。

(2)carcinomaの部位・endometriosisの部位・adenofibromaの部位について、ARID1Aをencodeする蛋白であるBAF250aの免疫染色における発現の消失を評価した。

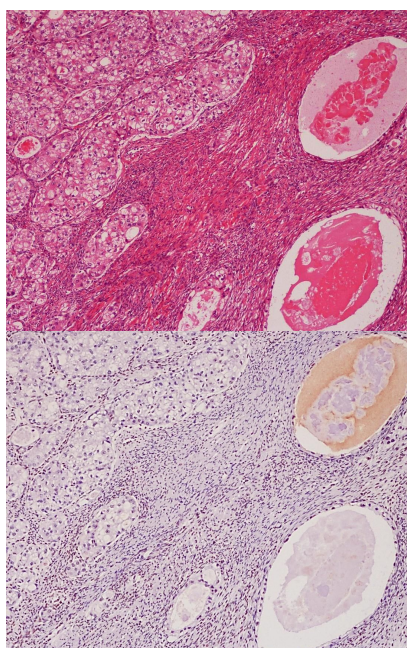
(3)carcinomaの部位におけるBAF250aの発現消失の有無とProgression-Free-survivalとの関連をKaplan-Meier法にて検討した。

4. 研究成果

(1)卵巣明細胞腺癌 93 例について、endometriosisおよびadenofibromaの有無をHE染色標本にて評価したところ、以下の通りであった；adenofibroma+/endometriosis+ : 18 例, adenofibroma+/endometriosis- : 17 例, adenofibroma-/endometriosis+ : 45 例, adenofibroma-/endometriosis- : 13 例。Adenofibromaとendometriosisがどちらも共

存する症例、どちらも無い症例の存在が確認された。

(2)BAF250aの免疫染色における発現の消失を確認したところ以下の通りであった。adenofibroma+/endometriosis+である clear cell adenocarcinoma (CCA)の部位のBAF250aの発現低下あり：8/18例(44%)，adenofibroma+/endometriosis-であるCCAの部位のBAF250aの発現低下あり：5/17例(29%)，adenofibroma-/endometriosis+であるCCAの部位のBAF250aの発現低下あり：30/45例(67%)，adenofibroma-/endometriosis+であるCCAの部位のBAF250aの発現低下あり：7/13例(54%)。

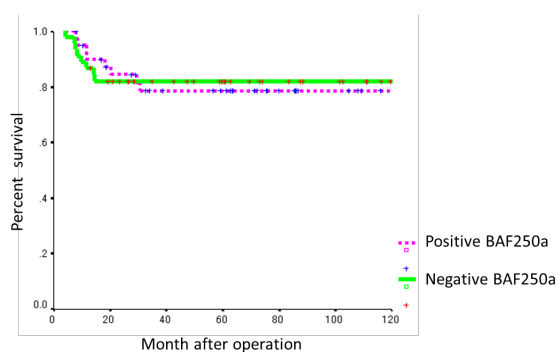


(図1. 上段；adenofibromaとclear cell adenocarcinoma, HE染色×100, 下段；adenofibromaにおいてはBAF250aの発現低下なし，carcinomaにおいてはBAF250aの発現低下あり)

Adenofibroma+/endometriosis-のCCAにおけるBAF250a発現は、adenofibroma-/endometriosis+であるCCAのBAF250aの発現と比べて有意には、低下していなかった($p=0.008$)。また、単変量解析を用いると、adenofibromaのあるCCAのBAF250aの発現低下は、odds比0.3(0.1-0.8,

95%CI), $p=0.01$ であり、endometriosisのあるCCAのBAF250aの発現低下は、odds比0.6(0.2-1.1, 95%CI), $p=0.10$ であった。以上より、adenofibromaのあるCCAでは有意にARID1Aの変異が少なく、またendometriosisのあるCCAとARID1Aの変異の関係は有意ではないことがわかった。

(3)今回検討した93例中pT1期が86例あり、pT1期においてはARID1Aの変異の有無にProgression-free survivalの差はみられなかった($p=0.89$, Log-rank)。



(図2 .pT1期症例における progression-free survival, Kaplan-Meier法)

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)

楯 真一, 錦見 恭子, 山本 憲子, 植原 貴史, 碓井 宏和, 三橋 暁, 生水 真紀夫, 加藤 一喜
III、IV期進行卵巣がんに対する治療戦略 進行卵巣がんに対する治療戦略 PDSとIDS./日本婦人科腫瘍学会雑誌/2013年31巻P.114-119 査読なし

〔学会発表〕(計 4 件)

錦見 恭子, 楯 真一, 加藤 一喜, 山本 憲子, 植原 貴史, 碓井 宏和, 三橋 暁, 生水 真紀夫

上皮性卵巣癌 T2・T3a/b期の手術療法
2013.7.19-21 第54回日本婦人科腫瘍学会 東京

林田弘美、楯真一、山本憲子、錦見恭子、
碓井宏和、三橋暁、岩本雅美、清川貴子、
生水真紀夫

卵巣明細胞腺癌と内頸部型粘液性境界悪
性腫瘍における嚢胞壁結節の所見

2013.7.19-21 第54回日本婦人科腫瘍学
会 東京

Kyoko Nishikimi, Takako Kiyokawa,
Masami Iwamoto, Shinichi Tate, Takashi
Kisimoto, Kazunori Fugo, Makio Shozu
BAF250a (ARID1A) Expression in Ovarian
Clear Cell Adenocarcinoma with an
Adenofibromatous Component

2013.3.2-8 United States & Canadian
Academy of Pathology 102nd Annual
Meeting, Baltimore, USA

錦見 恭子, 楯 真一, 清川 貴子, 平敷
好一郎, 海野 洋一, 伊澤 美彦, 田中
尚武, 真田 道夫, 岩崎 秀昭, 山本 憲
子, 松井 英雄, 松本 玲子, 佐久間 有
加, 遠藤 信夫, 河原井 麗正, 神山 正
明, 嘉藤 貴子, 河田 誠, 黒田 香織,
岡嶋 祐子, 生水 真紀夫

Adenofibroma を伴う卵巣明細胞腺癌に
おける BAF250a(ARID1A)の発現

2012.4.13-15 第64回日本産科婦人科
学会 神戸

〔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

錦見 恭子 (NISHIKIMI, Kyoko)
千葉大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 00536302

(2) 研究分担者

なし