

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 18 日現在

機関番号：16301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791707

研究課題名(和文)新規子宮内膜症マーカーの産生メカニズムに関する基礎的・臨床的研究

研究課題名(英文)The underlying clinical study on production mechanism of the new endometriosis marker

研究代表者

鍋田 基生 (NABETA, MOTOWO)

愛媛大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80444751

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：【目的】子宮内膜症の新たな血清診断マーカーを探索した。【方法】ELISA法を確立し解析した。免疫組織染色にてPDIK1Lタンパク質の組織発現性を解析した。【結果と考察】血清抗PDIK1L自己抗体価の診断能(感度 58.1%、特異度 84.1%)は既存の血清マーカーであるCA125に対し明らかに優れていた。更に両者を併用することで子宮内膜症診断の感度を73.0%まで上げることが可能であった。免疫組織染色にて解析した結果、子宮内膜症組織でPDIK1Lの発現が強く認められ、子宮内膜症症例の94.7%に発現していた。【結論】子宮内膜症診断の新たな方法として抗PDIK1L自己抗体を見出した。

研究成果の概要(英文)：[purpose] We searched for an endometriotic new serodiagnosis marker.[method] We established the ELISA method and analyzed it.We analyzed the tissue manifestation nature of the PDIK1L protein by immunity tissue staining. The diagnosability (58.1% of sensitivity, specificity 84.1%) of the antiPDIK1L self antibody titers was clearly superior in serum for the CA125 which was an existing serum marker. [results and discussion] Furthermore, we were able to put up the sensitivity of the endometriosis diagnosis to 73.0% by using both together. As a result of having analyzed it by immunity tissue staining, we were strong, and manifestation of PDIK1L was found in endometriosis tissue and developed in 94.7% of endometriosis cases.[conclusions] We found antiPDIK1L autoantibody as a new method of the endometriosis diagnosis.

研究分野：産婦人科

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：子宮内膜症 抗PDIK1L自己抗体

### 1. 研究開始当初の背景

現在子宮内膜症の確定診断には手術が必要であり、患者の身体的負担が大きいことが問題である。血液検査で診断する手段としては、これまで CA125 という悪性腫瘍のマーカーを代用してきたが、感度が低く実用的ではなかった。私たちは子宮内膜症を血液で高精度に診断可能な手法を開発することに成功した。本研究は、この測定法に関する簡便で高精度な測定法の確立と、その有用性を臨床的に証明することを目的とした。

### 2. 研究の目的

子宮内膜症の診断法は、腹腔鏡または開腹による視診と組織診での確定診断が推奨されているが、外科的侵襲を伴い患者の負担となっている。そこで、高精度で簡便な診断方法の確立を目指し、新たな血清診断マーカーを探索した。

### 3. 研究の方法

二次元電気泳動および Western blotting を行い、子宮内膜症患者と健常者の血清中に存在する自己抗体を検索した。患者血清に特異的に反応したスポットを MALDI TOF-MS を用いて解析し、抗 PDIK1L 自己抗体を同定した。リコンビナントタンパク質を精製し、血中自己抗体検出のための ELISA 法を確立し解析した。免疫組織染色にて PDIK1L タンパク質の組織発現性を解析した。本研究は倫理委員会

の承認と informed consent を得て行った。

### 4. 研究成果

ELISA 法で解析した結果、子宮内膜症群 ( $369.7 \pm 214.8$  U/ml,  $n=74$ ) の抗 PDIK1L 自己抗体価は、健常対照群 ( $155.8 \pm 95.2$  U/ml,  $n=44$ ) および疾患対照群 ( $203.4 \pm 129.5$  U/ml,  $n=38$ ) と比較して有意に高値 (vs. 健常対照群  $p=3.5 \times 10^{-11}$ 、vs. 疾患対照群  $p=1.9 \times 10^{-6}$ ) であった。血清抗 PDIK1L 自己抗体価の診断能 (感度 58.1%、特異度 84.1%) は既存の血清マーカーである CA125 (感度 36.5%、特異度 85.4%) に対し明らかに優れていた。更に両者を併用することで子宮内膜症診断の感度を 73.0% まで上げることが可能であった。免疫組織染色にて解析した結果、子宮内膜症組織で PDIK1L の発現が強く認められ、子宮内膜症症例の 94.7% に発現していた。このタンパク質が月経の度にホルモン依存的に傷害され腹腔内等へ漏出し、腹腔内免疫が引き起こされることにより PDIK1L 自己抗体が産生されると推察される。

### 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 5 件)

すべて査読有り

1. Concurrent chemoradiotherapy with nedaplatin in patients with stage IIA to IVA cervical carcinoma.

Fujioka T, Yasuoka T, Koizumi M, Tanaka H, Hashimoto H, Nabeta M, Koizumi K, Matsubara Y, Hamada K, Matsubara K, Katayama T, Nawa A.

Mol Clin Oncol. 2013 Jan;1(1):165-170.

2. Differential expressions of toll-like receptor genes in the vagina of pregnant mice.

Takeuchi T, Yoshida M, Shimizu T, Asano A, Shimokawa T, Nabeta M, Usui T.

J Vet Med Sci. 2013;75(5):561-5.

3. Gene Transcriptions of Toll-Like Receptors in the Mouse Uterus during Gestation

Takeuchi T, Sugimoto Y, Asano A, Shimokawa T, Nabeta M, Usui T.

J Vet Med Sci. 2013;75(5):547-51.

4. Sugar expression in the mucosae of the canine uterus and vagina during the oestrous cycle and with pyometra

Y. Yasunaga, T. Takeuchi, T. Shimokawa, A. Asano, M. Nabeta, Y. Ohta

The Veterinary Journal, 196, 2013, 116-118.

5. Nucleated red blood cells are involved in endothelial progenitor cell proliferation in umbilical venous blood of preeclamptic patients

Uchikura Y., Matsubara K., Matsubara Y., Mori M., Nabeta M., Hashimoto H., Fujioka T., Hamada K., Nawa A.

Hypertension Research in Pregnancy 2013; 1: 46-51.

〔学会発表〕(計 3 件)

1. 愛媛大学医学部附属病院における不妊診療の現況

鍋田基生、伊木朱有美、佐保知織、安岡稔晃、小泉絵理、井上彩、内倉友香、田中寛希、森美妃、高木香津子、近藤恵美、橋本尚、小泉雅江、松元隆、松原裕子、濱田雄行、

藤岡徹、松原圭一、那波明宏

第 2 2 回愛媛県産婦人科医会臨床集談会

松山市 2013年11月23日

2. 子宮内膜症に特異的な自己抗原タンパク質 PD1K1L の組織発現性検討 (口演)

鍋田基生、伊木朱有美、佐保知織、小泉絵理、井上彩、森美妃、高木香津子、近藤恵美、小泉雅江、濱田雄行、松原圭一、草薙康城、那波明宏

第 58 回日本生殖医学会総会・学術講演会  
神戸市 2013 年 11 月 15-16 日

3. Analysis of the anti-STX5 autoantibody identified as a new serum marker for endometriosis.

Nabeta M, Iki A, Hashimoto H, Koizumi M, Matsubara Y, Hamada K, Fujioka T, Matsubara K, Kusanagi Y, Nawa A. Annual meeting of ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology), London, United Kingdom, 7-10 July, 2013

〔図書〕(計 1 件)

1. 若手の最新研究紹介コーナー

「新規子宮内膜症マーカーの産生メカニズムに関する基礎的・臨床的研究」

(2012～2013年度 文部科学省科学研究  
費補助金採択研究)

鍋田基生

産科と婦人科、2013年；11号(99)；

1511-1513

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

鍋田 基生 (Nabeta, Motowo)

愛媛大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80444751

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし

