

19990672

厚生科学研究  
生活安全総合研究事業

ダイオキシン類の汚染状況  
および子宮内膜症等健康に関する研究

平成11年度研究報告書

平成12年3月

主任研究者 石川 睦 男

旭川医科大学産婦人科学教室

## 厚生科学研究生活安全総合研究事業

### ダイオキシン類の汚染状況および子宮内膜症等健康に関する研究

#### 平成11年度研究報告書

##### 総括研究報告

石川睦男 旭川医科大学産婦人科、教授

##### 分担研究者報告

玉舎輝彦 岐阜大学医学部産婦人科、教授  
清水敬生 癌研究会附属病院婦人科、医長  
山下幸紀 国立札幌病院産婦人科、部長  
千石一雄 旭川医科大学産婦人科、助教授  
山下剛 旭川医科大学産婦人科、助手

##### 研究協力者

伊藤直樹 岐阜大学医学部産婦人科  
清水かほり 癌研究会附属病院婦人科  
佐藤恒 癌研究会附属病院婦人科  
高橋知明 国立札幌病院産婦人科  
石谷敬之 旭川医科大学産婦人科  
田熊直之 旭川医科大学産婦人科  
加藤育民 旭川医科大学産婦人科

厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）

総括研究報告書

ダイオキシン類の汚染状況および子宮内膜症等健康に関する調査

主任研究者 石川睦男 旭川医科大学産婦人科教授

（研究の要旨）

ダイオキシン類（ポリ塩化ジベンゾパラジリン及びポリ塩化ジベンゾフラン）は、廃棄物の熱を伴う処理過程や有機塩素化合物の生産過程などで非意図的に発生する化学物質で、環境中に残留し続け動物実験では、強い毒性を有することが示されているもので、内分泌攪乱物質の一つと位置づけられている。このような化学物質は環境中に放出されたのち生物に様々な影響を与えることが知られている。近年我が国においてもダイオキシン類をはじめとした内分泌攪乱物質の人体への汚染とその影響が注目され、各研究班で多角的な方面から人体への影響に対する分析および研究が進んでいる。

そこでまず、これまでの各研究班の結果や関係資料などによって報告されているダイオキシン類とその作用の概要について述べる（引用省略）。

ダイオキシン類は食事成分により大きな影響を受けるが、通常食物からは50%程度は吸収されると考えられている。これに対して、吸入の場合の肺吸収率は25%程度であるが、肺に到達しなかったもの及び肺から排出されたものの内かなりが胃に移行し、吸収されると考えられている。皮膚透過性は悪く、ダイオキシンで汚染された皮膚において、ダイオキシンの多くは、角質にとどまりその経皮吸収は約1%程度とされている。

吸収されたダイオキシン類は主に肝臓と脂肪組織に分布する。さらに腹腔、筋、腎、乳汁中からも幅広くダイオキシンが検出されている。しかし、脂肪中に蓄積しているダイオキシン類は生物学的にきわめて不活性であるとされている。ヒトでは年齢とダイオキシン類の蓄積量に正の相関がある。一般的に塩素化ダイオキシン類は体内で代謝されにくい。マウスでは *in vivo* 及び *in vitro* で代謝されず、ラット、ハムスター、イヌでは若干極性代謝物に代謝され、代謝物の多くはグルクロン酸抱合体となり、尿及び胆汁中に排出される。ヒトに

おける消失半減期は1年から10年程度と長いことが知られている。

ダイオキシン類の毒性がAhレセプター(Ahr)を介して作用することは、様々な報告から明らかである。Ahrは通常、熱ショック蛋白(Hsp90)と結合しており、ダイオキシン類との結合によりHsp90を解離し、Ahr核内移行因子(Arnt)と結合する。このAhr-Arntのヘテロ・ダイマーは、DNA上の生体異物応答配列(XRE: xenobiotic responsive elements)に結合する。ダイオキシン類投与によるチトクローム系代謝酵素P450(CYP)の誘導は、同酵素遺伝子上流にあるXREへの結合を通じた発現調節に基づく。このヘテロダイマーは CYP4501A1 遺伝子上に見出された後CYP1A2、グルタチオンS-トランスフェラーゼなど種々の薬物代謝酵素の転写調節領域に見出されるCAC-GCNA/Tをコンセンサス配列をターゲットとして結合する。

ダイオキシン類の他に Ahr に対して親和性を持つ化合物には、PCBs、PCDDs、PCDFs などが知られている。ダイオキシン類が Ahr を介して、その作用を発現するとき、そのタンパク質はリガンドによって賦活化される転写活性化因子 (ligand activated transcriptional enhancer) として機能する。Ahr は、細胞質内でもチロシンのリン酸化など2次メッセンジャーの制御因子として作用している。ダイオキシン類は Ahr を介して核内エストロジェン受容体レベルを低下させて、エストロジェン作用機構を抑制することが知られている。このことはダイオキシン類のエストロジェン抑制作用の少なくとも一部を説明する根拠と考えられる。このようなダイオキシン類の内分泌攪乱作用は他に雄性生殖器関連障害、流産の増加、甲状腺関連障害等が動物実験で報告されている。特に Fier らが行ったアカゲザルに対するダイオキシン類影響の分析結果は、ダイオキシン類投与により容量依存的に子宮内膜症の発症が増加するというものであり、ヒトにおける子宮内膜症の近年の増加と相まって強いインパクトを与えた。

ダイオキシン類化合物の発がん性に関する実験データに関しては、ラットおよびマウスを用いたダイオキシン類の長期試験が実施されており、発がん性が示唆されている。要約すると実験動物においてはダイオキシン類投与により、肝癌、肺癌、甲状腺癌、乳癌などが報告され、また子宮、甲状腺、乳腺、下垂体などの良性腫瘍の報告もある。しかしながら、ダイオキシン類投与により、下垂体、子宮、乳腺、膵臓および副腎の腫瘍発生率がむしろ減少したという報告もあり、これらの腫瘍の発症部位やおよび肝癌の発症に性差が認められることから内分泌系との複雑な相互作用が関与していることが伺われる。ヒトにお

いては化学工場の爆発事故および化学工場労働者を対象とした後向きの追跡調査などから、比較的まれな軟部組織肉腫などによる死亡リスクの増加がみられることが報告されている。最近では高濃度のダイオキシン類暴露が想定された群において、肺がんの死亡リスクの増加が複数報告された。いずれも喫煙の影響を除外していないが、喫煙の影響は暴露群と対照群（参照群）間で同程度と考えられている。一方化学工場の爆発事故周辺住民においては、女性の乳癌、子宮内膜癌が統計学的に少ないことも報告されている。乳癌の増加も報告されていない。現状のデータでは、ダイオキシン類の発がん性には性ホルモン反応性に基づく男女間での感受性の違いがあるようである。

ダイオキシン類の免疫毒性に関しては、胸腺萎縮、抗体産生及び細胞性免疫の抑制、リンパ球サブセットの変動等、免疫系に対する作用が多数報告されているが、リスクアセスメントに使用可能な定量的データは現在のところ比較的限られている。ダイオキシン類の免疫毒性には、Ahr 介在性のものと非介在性のものがあり、Ahr 非介在性の免疫毒性は高用量で起きる傾向が認められる。またこれらの免疫抑制作用は、各臓器の感受性にもよるが全がんの死亡増加に寄与している可能性がある。

我が国でのダイオキシン類関連の各研究班で先行する報告としては、臍帯血等のダイオキシン類濃度に関する研究（1997年、主任研究者、森田昌敏）、ダイオキシンのリスクアセスメントに関する研究（1997年、主任研究者、黒川雄二）、ダイオキシン類の人体暴露に関する研究（1997年、主任研究者、渡邊昌）、子宮内膜症等に及ぼすダイオキシンの評価に関する研究（1997年主任研究者、菅野純）、母乳中のダイオキシン類に関する研究（1997年主任研究者、多田裕）、などの解析結果がすでに公表されている。

このようなダイオキシン類に対する認識の高まりを背景に我が国における婦人の健康との関連性を調査するために、当研究班では近年増加傾向にあるとされるヒト子宮内膜症とダイオキシン類汚染との関連ならびにダイオキシン類と子宮内膜症の発生の因果関係を明らかにすることを目的の一つとした。またこのような内分泌攪乱物質の影響下に婦人科腫瘍である子宮体癌および卵巣癌の近年の増加傾向がどの様に関連づけられるか、さらに子宮内膜症の発症と密接に関係があるとされている卵巣明細胞癌の増加との関連について解析を行う。

## A. 研究目的

環境化学物質による健康障害の不安が一般に高まっているなかで、最近多くの環境化学物質が内分泌攪乱化学物質として生殖障害をもたらすことが報告されてきている。特にダイオキシン類は母乳中への蓄積が注目され、女性生殖器の蓄積の検討が必要となってきた。さらに、日本を始めとする先進国に子宮内膜症の頻度が増加が報告され、子宮内膜症の発症の増加とダイオキシン汚染との関連性が注目を集めている。さらに、深刻なことはこの子宮内膜症からの卵巣明細胞腺癌ならびに類内膜腺癌への続発変化が疑われていることである。そこで当研究班では、ダイオキシン類の女性生殖器への汚染状況の分析を行い、ダイオキシン類と子宮内膜症発生の因果関係ならびに卵巣癌への続発変化の関連につき解明することを研究目的とした。具体的にはダイオキシン類の女性生殖器への蓄積状況および生理作用を明確にし、また蓄積しているとするとダイオキシン類が子宮内膜症の発症進展と関連があるか否かを明らかにすることより、国民の混乱を防止する。また本研究で得られた成果は、ダイオキシン類などの環境化学物質の許容量の基準ならびに見直しにつき、厚生行政、環境行政に提案することが可能となるかが期待される

## B. 研究方法

本年度の研究は生体内のダイオキシン類がある一定濃度存在することが前提として行われた。

- (1) 臨床的なアプローチとして子宮内膜症から卵巣癌（明細胞癌）への癌化のプロセスを明らかにするために岐阜大学医学部産婦人科は玉舎輝彦、国立札幌病院婦人科は山下幸紀、癌研究会附属病院婦人科は清水敬生、旭川医科大学産婦人科は石川睦男のもとで附属病院の過去10年間の卵巣癌、子宮体癌における子宮内膜症の合併率などの統計調査が、各設問に対しその有無について回答する形の pilot study として施行された。これらの結果は旭川医科大学産婦人科にて当研究班における全体の結果として集計された。
- (2) またダイオキシン類の女児思春期早発症への関与に関する臨床的検討が旭川医科大学産婦人科千石一雄および研究協力者によって行われた。
- (3) 基礎的研究として、ダイオキシン類のヒト免疫担当細胞に対する影響とサイトカインへの影響についての検討が岐阜大学医学部産婦人科玉舎輝

彦および研究協力者によって行われた。

- (4) ダイオキシン類とその代謝酵素の遺伝子多型による体内でのダイオキシン類の動態および関連遺伝子の解析は旭川医科大学産婦人科山下剛および研究協力者によっておこなわれた。

### C. 研究結果

(1) ダイオキシン類が子宮内膜症から卵巣癌（明細胞癌）への癌化のプロセスに関わっているかどうかの全体での臨床的検討では、卵巣癌369症例中33例（8.9%）に子宮内膜症の合併が認められた（表1, 2, 3）。組織型別の検討では、明細胞腺癌では外性子宮内膜症の合併率は18.3%であった（表4, 5, 6）。他の組織型と比較し、明細胞腺癌と外性子宮内膜症に関連があることが示唆された。子宮体癌948症例中216例（22.8%）に子宮内膜症の合併を認めた（表7, 8）。子宮内膜症の合併を認めた216例中160例（74.1%）が外性子宮内膜症を認めない子宮腺筋症との合併であった（表9, 10）。

(2) ダイオキシン類の女兒思春期早発症への関与に関する研究では現在までに真性（特発性）思春期早発症1例、偽性思春期早発症1例、部分的思春期早発症（乳房単独早期発育症）1例の計3例の内分泌の精査が終了した。

(3) ダイオキシン類の免疫系に関する検討では、単核球には Ah レセプターが発現していることが明らかとなった。ダイオキシンは単核球のサイトカイン産生に対し TNF および IL-6 において 10 pg/ml 以上の濃度で抑制的に作用し、IL-1 $\beta$  に対しては 1000 pg/ml 以上の濃度を抑制に必要とした。以上の点から、ダイオキシン類は単核球に存在する Ah レセプターを介して作用しうること、ある程度以上の濃度でサイトカイン産生に対し抑制的に働くことが明らかとなった。

(4) ダイオキシン類代謝酵素である CYP1A1 の遺伝子多型および GSTM1 遺伝子の有無と子宮内膜症の発症の関連ではコントロール79名と子宮内膜症患者94名において CYP1A1 遺伝子 Val 型ホモ型あるいは GSTM1 欠損型の遺伝子型の存在が統計学的に内膜症発症の比率を低下させる傾向を認めた(OR:0.44 および 0.65)。これらの結果は in vitro でダイオキシン類の抗エストロゲン作用を示唆する外国文献を支持する in vivo のデータの一つと考えられた。

#### D. 考察

ダイオキシン類が子宮内膜症から卵巣癌（明細胞癌）への癌化のプロセスに関わっているかどうかの臨床的検討からは、卵巣癌においては他の組織型と比較し、明細胞腺癌と外性子宮内膜症に関連があることが示唆された。また子宮体癌と子宮腺筋症に関連があることが示唆された。従って、今後子宮体癌および卵巣癌症例に対応する50歳前後の非癌婦人の子宮内膜症の頻度、および子宮頸癌を伴う子宮内膜症の頻度を対照群として比較検討する必要があると考えられる。また子宮内膜症がこれらの癌についての前癌病変としての意義があるかどうか、およびこれらの疾患群での予後について今後研究していく予定である。女兒思春期早発症への関与に関する研究では精査の終了した3例において今後、インフォームドコンセントを得た上で血中ダイオキシン類濃度の測定、DNA抽出を予定している。

ダイオキシン類の免疫系に関する検討およびダイオキシン類代謝酵素の遺伝子多型に関する検討ではそれぞれの研究グループで徐々に結果が検討され、進展している段階である。

#### E. 結論

今回の検討より、臨床的には子宮内膜症と子宮内膜癌および卵巣明細胞癌の発症との間に、何らかの関連性が認められることが示唆される結果となったことから、今後の研究により子宮内膜症のこれらの癌に対する前癌病変としての重要性の有無が、臨床検体を詳細に検討することにより明らかにされることが期待される。また女兒思春期早発症などダイオキシン類の内分泌攪乱作用による影響の可能性がある疾患については今後も検討を重ねていく予定である。各研究グループではダイオキシン類と免疫およびダイオキシン類関連遺伝子の関係解析により、これらが子宮内膜症の発症進展に関与しているかどうかを今後も検討していくとともにホルモンおよびその受容体異常による子宮内膜症病変の発症あるいは制御異常についても検討を行う予定である。

## F.研究論文

なし

## G.知的所有権の取得状況

なし

## 関連文献

- (1) Y.Yaginuma, T.Yamashita, T.Ishiya, A.Morizaki, Y.Katoh, T.Takahashi, H.Hayashi, M.Ishikawa. Abnormal Structure and Expression of PTEN/MMAC1 Gene in Human Uterine Cancers. *Mol carcinogenesis* 27(2): 110-116, 2000
- (2) S. Hasuike., K. Miura., O. Miyoshi., T. Miyamoto., N. Niikawa., Y. Jinno., M. Ishikawa. Isolation and localization of an IDDMK1, 2-22-related human endogenous retroviral gene, and identification of a CA repeat marker at its locus. *J. Hum. Genet* 44(5): 343-347, 1999
- (3) M.Horikawa., S. Higashiyama., S. Nomura., Y. Kitamura., M. Ishikawa., N. Taniguchi. Upregulation of endogenous heparin-binding EGF-like growth factor and its role as a survival factor in skeletal myotubes. *FEBS Lett* Oct 1;459(1), 100-4,1999
- (4) T.Yamashita, Y.Yaginuma, Y.Saitoh, K.Kawai, T.Kurakane, H.Hayashi and M.Ishikawa. Codon 72 polymorphism of p53 as a risk factor for patients with human papillomavirus-associated squamous intraepithelial lesions and invasive cancer of the uterine cervix. *Carcinogenesis* Vol.20 pp.1733-1736, 1999
- (5) Y.Saitoh, Y.Yaginuma, M.Ishikawa. Analysis of Bcl-2, Bax and Survivin genes in uterine cancer. *International Journal of Oncology* 15: 137-141, 1999
- (6) K.Sengoku, K.Tamate, Y.Takaoka, M.Horikawa, K.Goishi, H.Komori, R.Okada, K.Tsuchiya and M.Ishikawa. The clinical efficacy of low-dose step-up follicle stimulating hormone administration for treatment of unexplained infertility. *Human Reproduction* 14(2),349-353, 1999

- (7) K.Sengoku, K.Tamate, Y.Takaoka, M.Horikawa, K.Goishi, R.Okada, K.Tsuchiya, M.Ishikawa. Requirement of Sperm-Oocyte Plasma Membrane Fusion for Establishment of the Plasma Membrane Block to Polyspermy in Human Pronuclear Oocytes. *Molecular Reproduction and Development*, 52, 183-188, 1999
- (8) K.Yamano, N.Ichikara, I.Terai, J.Arai, S.Harada, S.Fujimoto, K.Fujieda, R.Kudo, T.Kudoh, M.Ishikawa, A.Okuno. Effects of Screening for Thyroid Dysfunction in Pregnant Women, Linked to Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism. *Crin Pediatr Endocrinol*, 7(2), 115-123, 1998
- (9) K. Kawai, Y.Yaginuma, H.Tsuruoka, M.Griffin, H.Hayashi and M.Ishikawa. Telomerase Activity and Human Papillomavirus (HPV) Infection in Human Uterine Cervical Cancers and Cervical Smears. *European Journal of Cancer* 34(13): 2082-2086, 1998
- (10) K. Sengoku, K. Tamate, T. Yosida, Y. Takaoka, T. Miyamoto, M. Isikawa. Effects of low concentrations of nitric oxide on the zona pellucida binding ability of human spermatozoa. *Fertility and Sterility* 69(3); 522-527,1998
- (11) T. Miyamoto., Y. Jinno., K. Miura., K. Sengoku., H. Soejima., K. Yun., Y. Yaginuma., N. Niikawa., M. Ishikawa. A SacII polymorphism in the human ASCL2 (HASH2) gene region. *J Hum Genet*43:69-70, 1998
- (12) N. Harada., K. Abe., T. Nishimura., K. Sasaki., M. Ishikawa., M. Fujimoto., T. Matsumoto. and N. Niikawa. Origin and Mechanism of Formation of 45,X/47,XX+21 Mosaicism in a Fetus. *American Journal of Medical Genetics* 75 : 432-437, 1998

表1 各施設の回答症例数

施設名	卵巣癌	子宮体癌	計
岐阜大学	113	152	265
癌研病院	—	509	509
国立札幌病院	187	209	396
旭川医科大学	69	78	147
計	369	948	1317

表2 卵巣癌組織型と頻度

漿液性腺癌	147	(39.9%)
粘液性腺癌	71	(19.2%)
類内膜腺癌	34	(9.2%)
明細胞腺癌	60	(16.3%)
移行上皮癌	0	(0.0%)
未分化癌	16	(4.3%)
その他	39	(10.6%)
不明	2	(0.5%)

表3 卵巣癌患者における子宮内膜症合併率

有	33 ( 8. 9%)
無	333 (90. 3%)
不明	3 ( 0. 8%)

表4 卵巣癌患者における子宮内膜症のタイプ

外性子宮内膜症	21
子宮腺筋症のみ	12

表5 卵巣癌における各組織型別の子宮内膜症タイプ

	子宮腺筋症を含む	外性子宮内膜症のみ
漿液性腺癌	8 ( 5. 4%)	6 ( 4. 1%)
粘液性腺癌	2 ( 2. 8%)	1 ( 1. 4%)
類内膜腺癌	7 (20. 6%)	3 ( 8. 8%)
明細胞腺癌	14 (23. 3%)	11 (18. 3%)
未分化癌	1 ( 6. 3%)	0 ( 0. 0%)
その他	1 ( 2. 6%)	0 ( 0. 0%)

表6 卵巣明細胞腺癌と各症例における子宮内膜症病巣の部位と有無

症例	右卵巣	左卵巣	右卵管	左卵管	腹膜
1	- / -	+ / +	- / -	- / -	- / +
2	+ / -	- / +	- / -	- / -	- / -
3	+ / -	- / -	- / -	- / -	- / +
4	+ / ?	- / -	- / ?	- / -	- / +
5	+ / +	- / +	- / -	- / -	- / +
6	+ / -	- / +	- / -	- / -	- / -
7	+ / -	- / +	- / -	- / -	- / -
8	+ / -	- / +	- / -	- / -	- / -
9	- / +	+ / +	- / +	- / ?	- / +
10	+ / +	- / +	- / ?	- / ?	- / -
11	+ / -	- / -	- / -	- / -	- / +

表7 子宮体癌の組織型

類内膜腺癌	805	(85.0%)
腺扁平上皮癌	38	(4.0%)
漿液性腺癌	26	(2.7%)
明細胞腺癌	20	(2.1%)
腺棘細胞癌	20	(2.1%)
混合癌	14	(1.5%)
その他	7	(0.7%)
異形増殖症	18	(1.9%)

表8 子宮体癌患者における子宮内膜症合併率

有	216	(22.8%)
無	712	(75.1%)
不明	20	(2.1%)

表9 子宮体癌患者における子宮内膜症のタイプ

外性子宮内膜症	22	(10.2%)
外性+腺筋症	22	(10.2%)
子宮腺筋症のみ	160	(74.1%)
詳細不明	12	(5.5%)

表 10 子宮内膜症を合併した子宮体癌組織型

類内膜腺癌	124	(15.4%)
腺扁平上皮癌	9	(23.7%)
漿液性腺癌	7	(26.9%)
腺棘細胞癌	5	(25.0%)
明細胞腺癌	3	(15.0%)
混合癌	2	(14.3%)
異形増殖症	3	(16.7%)

卵巣癌調査表

No.  No.  施設名  施設名   
 ID  施設ID  氏名  氏名  生年月日  生年月日   
 身長  cm 身長  cm 体重  kg 体重  kg 経妊回数  経妊  経産回数  経産   
 月経  月経  閉経年齢  閉経  歳 悪性腫瘍既往歴  既往悪性腫瘍  喫煙の有無  喫煙

卵巣癌 臨床的診断時期  卵巣癌  診断   
 組織型  卵巣癌  組織型  進行期  卵巣癌   
 手術日  卵巣癌  手術  術式  卵巣癌  術式   
 病巣 右卵巢  卵巣癌  病巣  卵巣癌  左卵巢  卵巣癌  病巣  卵巣癌   
 右卵管  卵巣癌  病巣  卵巣癌  左卵管  卵巣癌  病巣  卵巣癌   
 腹膜  卵巣癌  病巣  卵巣癌   
 重複癌  重複癌

子宮内膜症 有無  子宮内膜  進行期  子宮内膜症   
 病巣 右卵巢  子宮内膜症  病  子宮内膜  左卵巢  子宮内膜症  病  子宮内膜   
 右卵管  子宮内膜症  病  子宮内膜  左卵管  子宮内膜症  病  子宮内膜   
 腹膜  子宮内膜症  病  子宮内膜  腺筋症  子宮内膜症  病  子宮内膜

コメント  コメント

既往子宮内膜症 有無  既往子宮  診断時期  既往子宮内膜  診断根拠  診断根拠   
 病巣 右卵巢  既往子宮内膜症  左卵巢  既往子宮内膜症   
 右卵管  既往子宮内膜症  左卵管  既往子宮内膜症   
 腹膜  既往子宮内膜症  腺筋症  既往子宮内膜症

	治療歴 1	治療歴 2	治療歴 3	その他の治療歴
治療時期	<input type="text"/> 既往子宮内膜 <input type="text"/>	<input type="text"/> 既往子宮内膜 <input type="text"/>	<input type="text"/> 既往子宮内膜 <input type="text"/>	<input type="text"/> その他の子宮内膜症治療歴 <input type="text"/>
治療薬剤	<input type="text"/> 既往子宮内膜 <input type="text"/>	<input type="text"/> 既往子宮内膜 <input type="text"/>	<input type="text"/> 既往子宮内膜 <input type="text"/>	<input type="text"/>
治療期間	<input type="text"/> 既往子宮内膜 <input type="text"/>	<input type="text"/> 既往子宮内膜 <input type="text"/>	<input type="text"/> 既往子宮内膜 <input type="text"/>	<input type="text"/>
総投与量	<input type="text"/> 既往子宮内膜 <input type="text"/>	<input type="text"/> 既往子宮内膜 <input type="text"/>	<input type="text"/> 既往子宮内膜 <input type="text"/>	<input type="text"/>

その他のホルモン治療 有無  その他  有無   

	治療歴 1	治療歴 2	治療歴 3	その他のホルモン剤使用歴
薬剤名	<input type="text"/> その他 <input type="text"/> 薬剤 <input type="text"/>	<input type="text"/> その他 <input type="text"/> 薬剤 <input type="text"/>	<input type="text"/> その他 <input type="text"/> 薬剤 <input type="text"/>	<input type="text"/> その他のホルモン剤使用歴 <input type="text"/>
総投与量	<input type="text"/> その他 <input type="text"/> 総投 <input type="text"/>	<input type="text"/> その他 <input type="text"/> 総投 <input type="text"/>	<input type="text"/> その他 <input type="text"/> 総投 <input type="text"/>	<input type="text"/>
使用時期	<input type="text"/> その他 <input type="text"/> 使用 <input type="text"/>	<input type="text"/> その他 <input type="text"/> 使用 <input type="text"/>	<input type="text"/> その他 <input type="text"/> 使用 <input type="text"/>	<input type="text"/>

合併症 有無  合併症   
 合併症 1  合併症 1  合併症 2  合併症 2  合併症 3  合併症 3  合併症 4  合併症 4  合併症 5  合併症 5

子宮体癌調査票

No.  No. 施設名  施設名  
 ID  施設ID 氏名  氏名 生年月日  生年月日  
 身長  cm 体重  kg 経妊回数  経妊 経産回数  経産  
 月経  閉経年齢  歳 悪性腫瘍既往歴  既往悪性腫瘍 喫煙の有無  喫煙の

子宮体癌 臨床的診断時期  卵巣癌 診断 臨床進行期  臨床進  
 組織型  卵巣癌 組織型 Grade  Grad 術後進行期  卵巣癌  
 手術日  卵巣癌 手術 術式  卵巣癌 術式  
 子宮外病巣 右卵巣  卵巣癌 病巣  卵巣癌 病 左卵巣  卵巣癌 病巣  卵巣癌 病  
 右卵管  卵巣癌 病巣  卵巣癌 病 左卵管  卵巣癌 病巣  卵巣癌 病  
 子宮漿膜  子宮体癌 病  子宮体癌 病 腹膜  卵巣癌 病巣  卵巣癌 病  
 重複癌  重複癌

子宮内膜症 有無  子宮内膜 進行期  子宮内膜症  
 病巣 右卵巣  子宮内膜症 病  子宮内膜症 病 左卵巣  子宮内膜症 病  子宮内膜症 病  
 右卵管  子宮内膜症 病  子宮内膜症 病 左卵管  子宮内膜症 病  子宮内膜症 病  
 腹膜  子宮内膜症 病  子宮内膜症 病 腺筋症  子宮内膜症 病  子宮内膜症 病

コメント  コメント

既往子宮内膜症 有無  既往子宮 診断時期  既往子宮内膜 診断根拠  診断根拠  
 病巣 右卵巣  既往子宮内膜症 左卵巣  既往子宮内膜症  
 右卵管  既往子宮内膜症 左卵管  既往子宮内膜症  
 腹膜  既往子宮内膜症 腺筋症  既往子宮内膜症

	治療歴 1	治療歴 2	治療歴 3	その他の治療歴
治療時期	<input type="text"/> 既往子宮内膜	<input type="text"/> 既往子宮内膜	<input type="text"/> 既往子宮内膜	<input type="text"/> その他の子宮内膜症治療歴
治療薬剤	<input type="text"/> 既往子宮内膜	<input type="text"/> 既往子宮内膜	<input type="text"/> 既往子宮内膜	
治療期間	<input type="text"/> 既往子宮内膜	<input type="text"/> 既往子宮内膜	<input type="text"/> 既往子宮内膜	
総投与量	<input type="text"/> 既往子宮内膜	<input type="text"/> 既往子宮内膜	<input type="text"/> 既往子宮内膜	

その他のホルモン治療 有無  その他 有無

	治療歴 1	治療歴 2	治療歴 3	その他のホルモン剤使用歴
薬剤名	<input type="text"/> その他 薬剤	<input type="text"/> その他 薬剤	<input type="text"/> その他 薬剤	<input type="text"/> その他のホルモン剤使用歴
総投与量	<input type="text"/> その他 総投	<input type="text"/> その他 総投	<input type="text"/> その他 総投	
使用時期	<input type="text"/> その他 使用	<input type="text"/> その他 使用	<input type="text"/> その他 使用	

合併症 有無 合併症 1 合併症 2 合併症 3 合併症 4 合併症 5  
 合併症  合併症1  合併症2  合併症3  合併症4  合併症5

厚生省科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）

分担研究報告書

ダイオキシン類の免疫担当細胞のサイトカイン産生への影響に関する研究

分担研究者 玉舎輝彦 岐阜大学医学部産婦人科教授

研究協力者 伊藤直樹 岐阜大学医学部産婦人科

A. 研究目的

子宮内膜症発生発育において性ステロイド作用と関連して免疫担当細胞の産生する各種のサイトカインの関与が指摘されている。本年度はその基礎的検討として正常対照における末梢血免疫担当細胞のサイトカイン産生に対するダイオキシン類の影響について検討した。

B. 研究方法

正常な月経周期を有し、月経困難症、過多月経等を認めない健常女性を対象とした。末梢血を採取し、Ficoll-Hypaque 比重遠心法により単核球を分離し、24 well plate を用い 106 cells / ml / well の細胞濃度で RPMI1640 培地中に浮遊し、lipopolysaccharide 5  $\mu$ g/ml により刺激培養した。培養液中にはエストロゲンならびに 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) を添加した。3 時間培養後、培養上清を採取し、Interleukin-1  $\beta$  (IL-1  $\beta$ )、Tumor necrosis factor (TNF)、Interleukin-6 (IL-6) 濃度を ELISA 法により定量した。また、ダイオキシン類の特異的な受容体と考えられている aryl hydrocarbon receptor (Ahr) の mRNA 発現を、同様に分離した末梢血単核球において RT-PCR 法を用いて検出した。

倫理面への配慮では十分なインフォームドコンセントを得た上で末梢血を採取した。結果については個人名は非公開であり、結果を他に流用しない旨説明した。

C. 研究結果

50 pg/ml 以上の濃度において TCDD は TNF、IL-6 の産生を抑制したが、IL-1  $\beta$  の抑制には 1000 pg/ml 以上を必要とした。生理的濃度のエストロゲンはサイトカイン産生に対し影響を与えず、また TCDD との相互作用も認められなかった。検討したすべてにおいて Ahr の mRNA の発現が検出された。

#### D. 考察

子宮内膜症症例の腹水中において各種サイトカインの濃度の上昇が報告されており、腹腔内での過剰な免疫反応が子宮内膜症の成因の一つとして考えられている。しかし、今回の結果からはダイオキシンはサイトカインの産生に対して抑制的に働くことが示された。

生体内での細胞の生着・発育反応は細胞性免疫も含め複雑な系での現象であり、サイトカイン産生に対する影響のみで説明されるものではない。また、ダイオキシンの影響は必ずしも用量依存性ではなく特定の濃度域で作用するとの報告もあり、さらに詳細な検討が必要と思われる。

#### E. 結論

ダイオキシンは *in vitro* において末梢血単核球のサイトカイン産生に対し抑制的に働くことが示唆された。

#### F. 研究発表

なし

#### G. 知的所有権の取得状況

なし

分担研究報告書

子宮体癌および卵巣癌における子宮内膜症の合併に関する研究

分担研究者	清水敬生	癌研究会附属病院婦人科医長
研究協力者	清水かほり	癌研究会附属病院婦人科
	佐藤恒	癌研究会附属病院婦人科

研究要旨

子宮体癌の 1/3 以上の症例に於いて子宮内膜症の合併が病理組織学的に確認された。卵巣癌に於ける子宮内膜症の合併率は明細胞癌:67%、類内膜腺癌:33%で、最も発生頻度の高い漿液性腺癌:11%に比し、有意に高頻度であった。それらの中には、子宮内膜症から腺癌細胞へ移行する部位を確認できる症例が含まれている。これらの事実は子宮内膜症が癌化と密接な関係を有することを示唆する。

A. 研究目的

子宮内膜症と子宮体癌、及び卵巣癌との関連性を調べる

B. 研究方法

研究材料：1989 年から 1998 年の間に癌研究会附属病院婦人科で子宮全摘及び両側付属器切除を受けた症例の病理組織標本、及び病歴を研究材料とした。上記病理標本の切り出しは婦人科医が施行。標本の観察は、病理医および本研究に携わる婦人科医により、conference microscope を使用し、同時にかつ詳細に行われた。

C. 研究結果

1) 子宮体癌：516 例中、184 例 (35.7%) に子宮内膜症の合併を認めた。その内、89% は子宮腺筋症であった。組織型別にみた合併率は、類内膜癌：33.0% (147/446)、腺扁平上皮癌：30.3% (10/33)、漿液性癌：25.0%