

(5/20)、明細胞癌：11.1% (1/9)、混合型：0% (0/8)であった。子宮内膜症合併頻度の高い傾向を示した類内膜癌をさらに分化度別にみると、G1: 32.7% (82/251), G2 28.4% (40/141), G3: 46.3% (25/54)で、分化度による有意差は認められなかった。

- 2) 卵巣癌：卵巣癌では、組織型と子宮内膜症合併との関連性が明確であった。即ち、卵巣癌の中で最も発生頻度の高い漿液性腺癌に於ける子宮内膜症の合併頻度は 11.4% で、類内膜、明細胞腺癌に於いては、各々 33%, 67%と子宮内膜症の合併は有意に高頻度であった。特に、これらの症例の中には H-E 染色標本に於いて、子宮内膜症から癌への移行部 (transformation sites) が確認されたものも含まれている。

#### D. 考察

- 1) 子宮体癌の 1/3 以上の症例で子宮内膜症の合併が確認された。子宮体癌の診断時の年齢を考慮すると、合併率はさらに高い可能性がある。この頻度が統計学的に有意に高いかを明確にするため、子宮頸癌症例を対照として、年齢等の背景因子を揃えた上で、合併頻度を検討する必要がある。また、前癌状態と考えられている子宮内膜異型増殖症についても子宮内膜症合併の頻度を調査する必要がある。さらにこれらの疾患群での予後調査も行う予定である。
- 2) 卵巣癌の類内膜、明細胞腺癌では、子宮内膜症合併率が漿液性に比し高いこと、及び合併症例の中には子宮内膜症から腺癌へ移行部が存在することが病理組織学的研究により明らかにされた。即ち、卵巣明細胞癌、類内膜腺癌が子宮内膜症から発生し得ることが示唆された。今後は子宮内膜症が合併している卵巣癌に於いて、切り出しをさらに細かく行い、移行部有無の確認をする。また、子宮内膜症から癌化への移行の機序を調査する必要があると考えられた。

#### E. 結論

子宮体癌の 1/3 以上の症例で子宮内膜症の合併が確認された。卵巣癌に於いては、類内膜、明細胞腺癌の子宮内膜症合併頻度は、各々 33%, 67%で、卵巣癌で最も発生頻度の高い漿液性腺癌の 11%と比べ、有意に高頻度であった。また、明細胞癌症例の詳細な病理学的検討により、子宮内膜症合併症例の 1/3 以

上の症例で子宮内膜症から腺癌への移行部が確認された。これらのことから、特に卵巣癌の類内膜、明細胞腺癌に於いて、子宮内膜症と癌化との密接な関係が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

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

原発性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 山下 幸紀 国立札幌病院産婦人科 診療部長

研究協力者 高橋知明 国立札幌病院産婦人科

研究要旨

卵巣明細胞腺癌の子宮内膜症合併頻度が他の組織型の卵巣癌に比べて有意に高いことが明らかになった。

A. 研究目的

ダイオキシン類は近年我が国で増加傾向にある子宮内膜症の発症に関与していることが報告されている。また卵巣癌とくに明細胞腺癌は子宮内膜症の続発性変化の可能性が示唆されている。そこで子宮内膜症と卵巣癌との関連を解明することを目的とする。

B. 研究方法

1989年から1998年に当科で治療した原発性卵巣癌181症例を対象とし、子宮内膜症との関連についてretrospectiveに検討した。

（倫理面への配慮）

データ解析のみのため特に配慮不要と考えた。

C. 研究結果

卵巣癌のⅠ期は15.3%、Ⅱ期は12.0%、Ⅲ期は1.5%に内膜症の合併を認め、Ⅳ期では合併を認めなかった。明細胞腺癌の内膜症合併頻度は28.6%で他の組織型に比べて有意に高かった。また閉経後の全卵巣癌症例の4.7%に子宮内膜症を合併していた。

D. 考察

今回の検討では過去の報告にあるように卵巣明細胞癌での子宮内膜症の合併頻度が他の組織型に比べて有意に高かった。卵巣明細胞腺癌は卵巣癌の中でも、白金製剤が奏功しにくい予後不良な組織型でもあり、子宮内膜症との因果関係についてのさらなる検討が必要と思われた。

#### E. 結論

卵巣明細胞腺癌の子宮内膜症合併頻度が他の組織型の卵巣癌に比べて有意に高かった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

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

ダイオキシン類の女兒思春期早発症への関与に関する研究

分担研究者 千石一雄 旭川医科大学産婦人科助教授  
研究協力者 田熊直之 旭川医科大学産婦人科助手

研究要旨

女兒思春期早発症にダイオキシン類が関与しているか否か、また関与しているならば、どのような機序で関与しているのかを明らかにする。

A. 研究目的

近年、女兒の第二次性徴の出現が過去に比べ早くなっているという報告が散見され、この原因として種々のホルモン様化学物質の暴露の増大が原因の一つではないかと示唆されている。そこで今回、ダイオキシン類と女兒思春期早発症の関連を解明することを目的とする。

B. 研究方法

当院小児科、および 3 才児検診を実施している旭川市保健所より思春期早発症疑いの女兒を紹介してもらい当科において精査後、詳細な思春期早発症の原因分類を行う。併せて患児の生育歴の調査と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等の測定を施行する。また、患児の血液より DNA を抽出し、Ah レセプター遺伝子やダイオキシン類により発現誘導される遺伝子群についても検討を加える。

C. 研究結果

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 例の精査が終了し、この 3 例においては今後、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。

#### D. 考察

現在、上記 3 症例の血中ダイオキシン濃度は未測定であるが（測定に必要な血液量確保のために数回に分けて採血中である）、さらに多くの臨床症例を収集する必要がある。また動物実験系として、野生型マウスおよび AhR 欠失マウスを使用し、分子生物学的な思春期早発症の発症解明とその発症、増悪にダイオキシン類が関与するか否かを検討する必要がある。

#### E. 結論

現在までに明らかになった事項はない。

#### F. 研究発表

1. 論文発表なし
2. 学会発表なし

#### G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得なし
2. 実用新案登録なし
3. その他なし

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

ダイオキシン類代謝酵素 CYP1A1 および GSTM1 遺伝子と子宮内膜症  
発症の関連性について

分担研究者	山下剛	旭川医科大学産婦人科助手
研究協力者	石谷敬之	旭川医科大学産婦人科助手
	加藤育民	旭川医科大学産婦人科

研究要旨

ダイオキシン類代謝酵素 CYP1A1 遺伝子の SNP(single nucleotide polymorphism) および GSTM1 遺伝子の存在の有無と子宮内膜症発症の関連性について PCR 法を用いて正常対象群および患者群で解析した。その結果 CYP 誘導性の高い遺伝子型を持つか GSTM1 遺伝子を持たないものが対照と比較し統計学的に内膜症の発症リスクが低くなる傾向を認めた。

A. 研究目的

TCDDを投与されたサルにおける子宮内膜症の発症増加が注目されて以来、子宮内膜症患者での血中あるいは脂肪組織中ダイオキシン濃度の高値が報告されておりダイオキシン類と子宮内膜症発症との因果関係の解明が急がれている。ダイオキシン類はAhrを介して、P450などの標的遺伝子の持つXRE領域に結合しその遺伝子を誘導活性化させ様々な生体効果を発揮する。とりわけエストロゲンに反応する組織ではその効果が特にTCDDによく反応することが知られている。一方ダイオキシン類代謝酵素であるCYP1A1およびGSTM1には遺伝子多型や欠損の存在が知られており、遺伝子型により酵素の誘導性や代謝能力の違いがあると報告されている。本年度の研究は過去の報告により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。ダイオキシン類が生体内に存在するとそれらは薬物代謝酵素によって分解解毒され体外に排出される。従ってダイオキシン類の生体に与える影響はこのような酵素群の酵素誘導性あるいは活性により左右されると考えられる。今回我々は乳癌と同様ホ

ルモン感受性を持つ可能性がある疾患として子宮内膜症患者群と正常群を対象にこれらの酵素の多型や欠損の分布に差があるかどうかを調査した。

## B. 研究方法

正常コントロール群として子宮頸部細胞診を受けた96例の頸部細胞から genomic DNA を抽出した。同時に経膈超音波診断にて卵巣腫瘍のないことを確認し、また既往婦人科疾患の有無の調査も行い内膜症をはじめとした婦人科疾患あるいは手術の既往のあるものはコントロールとしては除外した。その結果合計79例を解析の対象とした。子宮内膜症群としては旭川医科大学付属病院に入院した患者のうち、同意を得られた172例の血液あるいは手術検体より genomic DNA を抽出した。腹腔鏡で子宮内膜症病変を確認したか、あるいは術後の病理組織標本において子宮内膜症か子宮腺筋症と確認された合計98例を解析の対象とした。細胞からの抽出においては抽出Kitを用いてDNAを抽出し30 $\mu$ lの蒸留水に溶解した後、その1 $\mu$ lをPCRに用いた。血液からの抽出においても抽出キットを用いて抽出し、30 $\mu$ lの蒸留水に溶解した後、その1 $\mu$ lをPCRに用いた。

凍結組織からはlysis bufferを用いて12時間で細胞を溶解させた後、95°Cでproteinase Kを不活化し、DNAを抽出することなくその溶液の1 $\mu$ lをダイレクトにPCRに用いた。

PCRで増幅を行った領域はCYP1A1 exon 7コドン462に存在するIle/Val多型および、CYP1A1 polyA signalより300bp下流に存在するMspI多型領域(M2)、またGST M1のcording regionの各3領域である。Exon 7多型(Ile/Val)はNcoI、M2はMspIでPCR産物をそれぞれ切断しその切断パターンを解析した。また、GST M1はそれを持つ(増幅される)か、持たない(増幅されない)に分類した。

## C. 研究結果

CYP1A1 exon 7におけるVal/Val型、M2におけるUnCut/UnCut型、GST M1欠損型のいずれも正常コントロールに比較しそのオッズ比の有意な上昇を認めなかった。しかしながらCYP1A1 exon 7におけるVal/Val型においてオッズ比の低下(OR; 0.44)を認めた。またGST M1欠損型においてもオッズ比の軽度の低下(OR; 0.65)を認めた。



#### D. 考察

CYP1A1 exon 7におけるVal/Val型が、子宮内膜症の発症あるいは増悪を規定している因子の一つとは考えにくい。同様にM2 UnCut 型、GSTM1 欠損型においてもその関連は考えにくい。CYP1A1 exon 7におけるVal型、あるいはGSTM1 欠損型をホモに持つ個体ではオッズ比の低下から考えて、むしろ子宮内膜症になりにくい傾向があることが推測される。その理由の一つとして、以下の仮説が成り立つ可能性がある。これまでの報告から推測されるVal型によるCYP1A1誘導性の上昇、あるいはGSTM1酵素欠損によるダイオキシン類などの排泄低下による体内蓄積のため、ダイオキシン類によって誘導されるCYP1A1の活性が上昇し、これによりエストロゲン類代謝酵素でもあるCYP1A1によりエストロゲンの代謝が促進される。その結果としてエストロゲン作用が低下し、これらの遺伝子型をもつ個体内では、CYP1A1酵素が結果的に抗エストロゲン作用を示してしまうことで子宮内膜症の発症を抑制している可能性が考えられる。したがって今後はこのプロセスの証明を行っていく必要がある。

#### 研究発表

1. 論文発表なし
2. 学会発表なし

#### 知的所有権の取得状況

1. 特許取得なし
2. 実用新案登録なし
3. その他なし

研究者名	所属 部署	住所	TEL FAX
主任研究者 石川 睦男	旭川医科大学 (産婦人科)	〒 078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号	0166-68-2562 0166-68-2569
分担研究者 玉舎 輝彦	岐阜大学医学部 (産婦人科)	〒 500-8705 岐阜市司町40番地	058-265-1241 058-267-2266
分担研究者 清水 敬生	癌研究会附属病院 (婦人科)	〒 170-8455 東京都豊島区上池袋1丁目37-1	03-3918-0111 03-5394-3889
分担研究者 山下 幸紀	国立札幌病院 (産婦人科)	〒 003-0804 札幌市白石区菊水4条2丁目	011-811-9111 011-811-9180
分担研究者 千石 一雄	旭川医科大学 (産婦人科)	〒 078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号	0166-68-2562 0166-68-2569
分担研究者 山下 剛	旭川医科大学 (産婦人科)	〒 078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号	0166-68-2562 0166-68-2569
研究協力者 伊藤 直樹	岐阜大学医学部 (産婦人科)	〒 500-8705 岐阜市司町40番地	058-265-1241 058-267-2266
研究協力者 清水かほり	癌研究会附属病院 (婦人科)	〒 170-8455 東京都豊島区上池袋1丁目37-1	03-3918-0111 03-5394-3889
研究協力者 佐藤 恒	癌研究会附属病院 (婦人科)	〒 170-8455 東京都豊島区上池袋1丁目37-1	03-3918-0111 03-5394-3889
研究協力者 高橋 知明	国立札幌病院 (産婦人科)	〒 003-0804 札幌市白石区菊水4条2丁目	011-811-9111 011-811-9180
研究協力者 石谷 敬之	旭川医科大学 (産婦人科)	〒 078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号	0166-68-2562 0166-68-2569
研究協力者 田熊 直之	旭川医科大学 (産婦人科)	〒 078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号	0166-68-2562 0166-68-2569
研究協力者 加藤 育民	旭川医科大学 (産婦人科)	〒 078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号	0166-68-2562 0166-68-2569