

京都大学	博士（医学）	氏 名	山口 建
論文題目	Contents of Endometriotic Cysts, Especially the High Concentration of Free Iron, Are a Possible Cause of Carcinogenesis in the Cysts through the Iron-Induced Persistent Oxidative Stress (卵巣子宮内膜症性嚢胞に蓄積される高濃度の鉄とそれに起因する酸化ストレスは卵巣子宮内膜症の癌化に関与する)		
(論文内容の要旨)			
卵巣子宮内膜症（内膜症）は子宮内膜様組織が卵巣に発生し、月経に伴って出血を繰り返すことによってチョコレート様の内容液を含む嚢胞を形成する良性の疾患であるが、最近、内膜症性嚢胞から卵巣癌が比較的高頻度に発生することが明らかとなり、臨床面で大きな問題となっている。内膜症から発生する卵巣癌の組織型は、通常の漿液性腺癌ではなく明細胞腺癌が多く認められる。明細胞腺癌は抗癌剤耐性を有し予後不良であるなど一般の卵巣癌とは性格が大きく異なるため、発癌メカニズムも一般の卵巣癌とは異なることが予想されるが詳細は解明されていない。肝臓癌を始めとする様々な悪性腫瘍においては、発癌に鉄が関与する可能性が報告されている。今回、内膜症性嚢胞の成分が陳旧性の血液であることから、これに含まれる鉄に着目し、鉄に起因する酸化ストレスが内膜症における特異な発癌過程に関与する、との仮説のもとに本研究を行なった。 方法は、患者の同意を得て採取した内膜症性嚢胞 21 例、卵巣明細胞腺癌 4 例、良性卵巣嚢胞性腺腫 11 例の腫瘍内容液の鉄濃度、組織損傷マーカーとして LDH、抗酸化能（PAO）、酸化ストレスマーカーの過酸化脂質（LPO）、酸化ストレス DNA 損傷マーカーの 8-OHdG 濃度を測定した。内膜症性嚢胞 20 例、内膜症合併卵巣癌 20 例、内膜症非合併卵巣癌 12 例、良性卵巣嚢胞性腺腫 14 例について鉄および 8-OHdG の組織染色を行った。V79 細胞を用いた <i>in vitro</i> 実験にて、各卵巣嚢腫内容液を投与した時の活性酸素種を DCF-DA 法で検出し、HGPRT 試験で DNA 突然変異の頻度を比較した。 腫瘍内容液の検討では、内膜症性嚢胞の平均鉄濃度は 100.9mmol/L と、肝臓癌での鉄濃度と同程度であり、他の良性腫瘍より有意に高く（$p < 0.00005$）、LDH 濃度も有意に高値であった（$p < 0.00005$）。内膜症性嚢胞の PAO は他の良性腫瘍と比較して有意に高く（$p < 0.005$）、LPO や 8-OHdG 値は有意に高値であり（$p < 0.0005$）、鉄と 8-OHdG 値とに正の相関関係を認めた。組織染色では鉄沈着が明細胞腺癌への移行部位に認めた。8-OHdG は内膜症性嚢胞の上皮細胞や癌への移行部、内膜症合併卵巣癌に認め、内膜症非合併卵巣癌よりも有意に強く染色された（$p < 0.01$）。また、鉄沈着と 8-OHdG との有意な相関関係を認めた（$p < 0.05$）。<i>in vitro</i>において、内膜症性嚢胞内容液を与えた細胞は他の良性腫瘍内容液を加えた細胞に比べて、活性酸素種を多く含み、DNA 突然変異の頻度が高かった（$p < 0.05$）。以上より、内膜症性嚢胞において鉄による酸化ストレスが細胞内に生成され、DNA 損傷を引き起こしていることを示唆している。また、卵巣明細胞腺癌は他の組織型の卵巣癌と比較して有意に 8-OHdG を認めたため、酸化ストレスに特徴付けられる癌であることが示唆された。 鉄を高濃度含む内膜症性嚢胞では、鉄に起因する酸化ストレスが内膜症性嚢胞の癌化に寄与している可能性が示唆された。これは鉄と卵巣癌との関係を示した初めての報告である。卵巣明細胞腺癌は、抗癌剤耐性、遅い増殖能、血栓症の合併等、他の組織型の卵巣癌と異なった特有の生物学的性格を保持する予後不良の疾患であり、臨床における取扱いに難渋することが多い。本研究から卵巣明細胞腺癌の特徴的な発癌過程がこのような特有の生物学的特徴をもたらした可能性が考えられ、今後の治療法を開発する上で重要な視点になると考えられる。			

（論文審査の結果の要旨） 近年、卵巣子宮内膜症(内膜症)が高頻度に癌化を起こすことが問題となっている。漿液性腺癌が多くを占める一般の卵巣癌と異なり、内膜症から発生する癌には明細胞腺癌が多いが、その発癌機序については解明されていない。本研究は内膜症の嚢胞液中に高濃度に存在する鉄に起因する酸化ストレスが特異な発癌過程に関与する、との仮説で行われた。 内膜症の嚢胞内容液では他の良性嚢胞と比較して、鉄、LDH、総抗酸化能、酸化ストレスマーカ（LPO）、DNA損傷マーカー(8・OHdG)が有意に高値であり、組織染色では内膜症や癌への移行部位に鉄沈着を認め、内膜症に合併した明細胞腺癌では8・OHdGが強く染色された。これらは鉄の酸化ストレスが内膜症や、これから発生した卵巣癌組織にDNA損傷をもたらす可能性を示唆している。また、培養細胞に内膜症性嚢胞の内容液を与えるとDNA突然変異が有意に多く発生した。以上から、内膜症性嚢胞は鉄等がもたらす酸化ストレス環境下にあり、これがDNA突然変異等を通じて癌化に寄与する可能性が示唆された。また、この特殊な環境が明細胞腺癌の他の卵巣癌と異なった生物学的特徴を付与している可能性が示唆された。 以上の研究は、卵巣子宮内膜症の癌化における鉄および酸化ストレスの関与の可能性を示した初めての報告であり、卵巣明細胞腺癌の発癌過程の解明に貢献し、今後の予防法・治療法を開発に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成20年12月1日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			