

〔一般演題／基礎—2〕

ヒト子宮内膜症血清中のオステオポンチン値に対する検討

- 1) 自治医科大学附属さいたま医療センター婦人科
- 2) 自治医科大学産婦人科

根津 幸穂¹⁾, 小田切幸平²⁾, 鈴木 有紀¹⁾, 藤原 寛行²⁾, 山川 洋光¹⁾, 今野 良¹⁾

緒 言

子宮内膜症と卵巣明細胞腺癌および類内膜腺癌の合併頻度が高いことから、子宮内膜症の一部から卵巣癌が発生することが示唆されている。また、子宮内膜症と卵巣癌には、共通の発生メカニズムが関与する可能性が考えられている。これまでに私たちは、オステオポンチン(OPN)が子宮内膜症に関与しているという報告を行ってきた。卵巣癌においてOPNは、血清腫瘍マーカーとしての有用性が多く報告されている。今回、子宮内膜症においてOPNが卵巣癌と同様に血清マーカーとして臨床的有用性があるか検討した。

方 法

2002年4月～2006年3月に、腹腔鏡下手術にて子宮内膜症と診断された33例(r-AFS分類Ⅰ～Ⅱ期:19例,Ⅲ～Ⅳ期:16例),および病理組織学的に卵巣癌と診断された32例(明細胞腺癌11例,類内膜腺癌5例,漿液性腺癌16例)を対象とした。月経痛がない子宮頸部異形成患者16例をコントロール群とした。倫理委員会の承認を得、インフォードコンセントの後に採血および検体保存を行った。血清OPN値はELISA法で測定した。

成 績

平均年齢は子宮内膜症群36.4±5.3歳,卵巣癌群56.4±9.4歳,コントロール群33.7±4.8歳であった。血清OPN値は卵巣癌140.5±243.4ng/mlであり,コントロール40.5±13.5ng/mlと比較し有意に高値であった(p<0.001)(Mann-Whitney U-test)(図1)。子宮内膜症

病期別では子宮内膜症Ⅰ～Ⅱ期39.9±6.5ng/dl,子宮内膜症Ⅲ～Ⅳ期48.7±11.6ng/dlであり,コントロールと子宮内膜症Ⅰ～Ⅱ期に比較し,子宮内膜症Ⅲ～Ⅳ期は有意に高値であった(p=0.03, p=0.01)(図2)。卵巣癌組織別では,明細胞腺癌237.4±387.6ng/dl,類内膜腺癌68.8±26.8ng/dl,漿液性腺癌96.1±107ng/dlであり,CA125が低値である明細胞腺癌においてOPNは高値をとる傾向にあった(図3)。

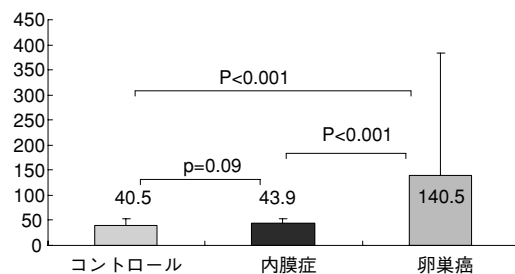


図1 3群におけるOPN
卵巣癌(140.5±243.4ng/ml)では,コントロール(40.5±13.5ng/ml)と比較すると有意に高値を示した(p<0.001)(Mann-Whitney U-test)。

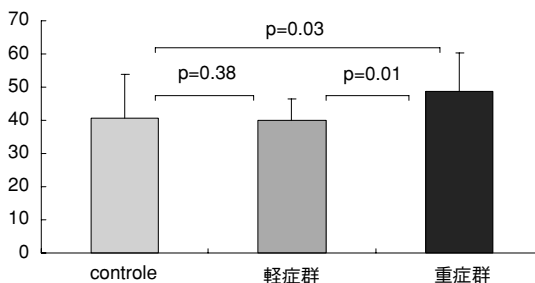


図2 子宮内膜症重症度別OPN
内膜症重症群(48.7±11.6ng/dl)では,コントロール(40.5±13.5ng/dl)と内膜症軽症群(39.9±6.5ng/dl)と比較し,有意に高値を示した(p=0.03, p=0.01)(Mann-Whitney U-test)。

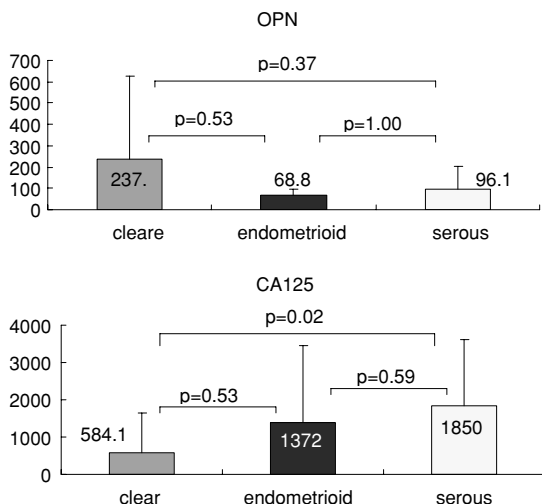


図3 卵巣癌組織別 OPN と CA125

明細胞腺癌 (clear) 237.4 ± 387.6 ng/dl, 類内膜腺癌 (endometrioid) 68.8 ± 26.8 ng/dl, 漿液性腺癌 (serous) 96.1 ± 107 ng/dl であり, CA125 が低い明細胞腺癌において OPN は高値をとる傾向にあった。

考 察

OPN は炎症性サイトカインであり, 主に石灰化基質 (骨, 軟骨), 腎, 血管, 分泌腺, 腫瘍組織に発現する。活性化マクロファージ, Tリンパ球から分泌され細胞膜の integrin と結合し, 細胞の接着, 炎症性細胞の遊走を誘導し, 血管平滑筋細胞の増殖やリモデリングに深く関与すると考えられている [1]。子宮では, 子宮内膜の分泌期に有意に発現 [2], 脱落膜の間質に有意に発現 [3], 子宮内膜と受精卵の接着・着床・遊走に関与する [4] との報告がある。卵巣腫瘍では, 卵巣癌と境界悪性卵巣腫瘍で OPN が発現 [5], 上皮性卵巣癌患者で血清 OPN 値が有意に上昇している [6], 卵巣癌再発の早期マーカーとして OPN は有用である [7], CA125 発現の低い卵巣癌において, OPN は高い発現を示し補完的な分子マーカーとなる可能性が高い [8] などの報告がある。

私たちは子宮内膜症と卵巣癌で共通に発現している遺伝子を cDNA マイクロアレイにて解析し, up regulate していた遺伝子の 1 つに OPN の存在を確認した [9, 10]。そこで, 正常子宮内膜組織, 子宮内膜症組織, 卵巣癌組織に

ついて免疫組織化学を行い, OPN の発現を検討した結果, 正常子宮内膜の分泌期, 子宮内膜症, 卵巣癌に発現を認めた [11]。今回, 血清の OPN 値について検討したが, コントロールと比較し, 子宮内膜症内膜症 III ~ IV 期で高いことが分かった。つまり, 子宮内膜症初期の I ~ II 期では低く, III ~ IV 期と進行すると高くなることが考えられる。

OPN が卵巣癌と同様, 子宮内膜症重症例においても血清マーカーとしての臨床的有用性がある可能性が示唆された。また卵巣癌では, さらに高値となることから子宮内膜症および卵巣癌の発生に関わっている可能性も示唆された。

文 献

- [1] Standal T et al. Role of osteopontin in adhesion, migration, cell survival and bone remodeling. *Exp Oncol* 2004; 26 (3): 179-184
- [2] Apparao KBA et al. Osteopontin and its receptor alphavbeta (3) integrin are coexpressed in the human endometrium during the menstrual cycle but regulated differentially. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (10): 4991-5000
- [3] von Wolff M et al. Osteopontin is up-regulated in human decidual stromal cells. *Fertil Steril* 2004; 81 Suppl 1
- [4] Johnson GA et al. Osteopontin: roles in implantation. *Hum Pathol* 1998; 29 (11): 1250-1254
- [5] Tiniakos DG et al. Osteopontin expression in ovarian carcinomas and tumors of low malignant potential (LMP). *Hum Pathol* 1998; 29 (11): 1250-1254
- [6] Kim JH et al. Osteopontin as a potential diagnostic biomarker for ovarian cancer. *JAMA* 2002; 3: 287
- [7] Schorge JO et al. Osteopontin as an adjunct to CA125 in detecting recurrent ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 15; 10 (10): 3474-3478
- [8] Rosen DG et al. Potential markers that complement expression of CA125 in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 99 (2): 267-277
- [9] Konno R et al. Role of immunoreactions and mast cells in pathogenesis of human endometriosis-morphologic study and gene expression analysis. *Hum Cell* 2003; 16 (3): 141-149
- [10] Konno R et al. Gene expression profiling of the rat endometriosis model. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58 (4): 330-43
- [11] Odagiri K et al. Immunohistochemical study of osteopontin and L-selectin in a rat endometriosis model and in human endometriosis. *Fertil Steril* 2007; 88 (4 Suppl): 1207-1211