

総説

子宮内膜症関連卵巣腫瘍の発生機序

徳田葵*, 吉本賢史*, 柳沼裕二**

Carcinogenesis of endometriosis-related ovarian neoplasm

Aoi Tokuda*, Masafumi Yoshimoto*, Yuji Yaginuma**

Key words: ovarian cancer, endometriosis, carcinogenesis

受付日 2017 年 11 月 10 日 採択日 2017 年 12 月 11 日

*熊本大学大学院保健学教育部 **熊本大学大学院生命科学研究部 構造機能解析学

投稿責任者: 柳沼裕二 yaginuma@kumamoto-u.ac.jp

I. はじめに

子宮内膜症はエストロゲン依存性に増殖し、子宮以外の臓器の間質や筋組織に発生する疾患と定義されている^{1,2)}。子宮内膜症の発症機序については、1927 年に Sampson らが提唱した、子宮内膜症は月経血の逆流を介して、子宮内膜細胞が異所性に着床し発症するという考え方³⁾、卵巣表層上皮が排卵後の修復過程で陥入して生じた封入嚢胞が、子宮内膜化生を経て発症するという考え方が知られている(図 1)⁴⁾。

従来、子宮内膜症は良性の病変と考えられてきたが、1925 年に子宮内膜症が悪性転換するという報告がなされて⁵⁾、現在では、子宮内膜症の患者は卵巣癌の罹患率が 1.92 倍に上昇することが明らかとなっている⁶⁾。子宮内膜症は異型子宮内膜症を経て、卵巣癌へと進行すると考えられており、子宮内膜症が関係する卵巣癌を子宮内膜症関連卵巣癌(endometriosis-associated ovarian cancer; EAOC)と称し、主に類内膜癌、明細胞癌が関連する。また、子宮内膜症が関係する類内膜癌や明細胞癌に漿液粘液性境界性悪性腫瘍、扁平上皮癌、癌肉腫、腺肉腫、類内膜間質肉腫を含めて、子宮内膜症関連卵巣腫瘍(endometriosis-related ovarian neoplasm; ERON)とし、一般的に認知されるに至った⁷⁾。本稿では、子宮内膜症が関連して発症する ERON の病理組織学的知

見と、分子生物学的およびホルモン学的発生機序について概説する。

II. ERON の病理

卵巣腫瘍は、上皮性腫瘍、性索間質性腫瘍、胚細胞性腫瘍などに分類され⁸⁾、さらに Kurman らは卵巣癌を組織型別に I 型と II 型に分類した発癌モデルを提唱した⁹⁾。I 型腫瘍は前癌病変から段階的に発生し、低異型度漿液性癌、低異型度類内膜癌、明細胞癌、粘液性癌、Brenner 腫瘍が含まれ^{9,10)}、子宮内膜症は、主に低異型度類内膜癌や明細胞癌に関与している(図 1)。II 型腫瘍は *de novo* 発生によるもので、高異型度漿液性癌、高異型度類内膜癌、悪性中胚葉性混合腫瘍、未分化癌などを含む^{9,10)}。

1. 卵巣類内膜癌

1925 年、Sampson は、卵巣子宮内膜症を発生母地として類内膜癌が発生することを初めて報告し⁵⁾、その後の研究によると、類内膜癌の約 42%が同側卵巣や骨盤内の子宮内膜症を合併し¹¹⁾、さらに卵巣の子宮内膜症性嚢胞のある女性では類内膜癌の発症率が 35%増加する¹²⁾。

日本での卵巣癌に占める類内膜癌の頻度は 17%である¹³⁾。類内膜癌は組織学的に、子宮内膜腺上皮に類似し、組織学的異型度が低い類内膜癌では、円

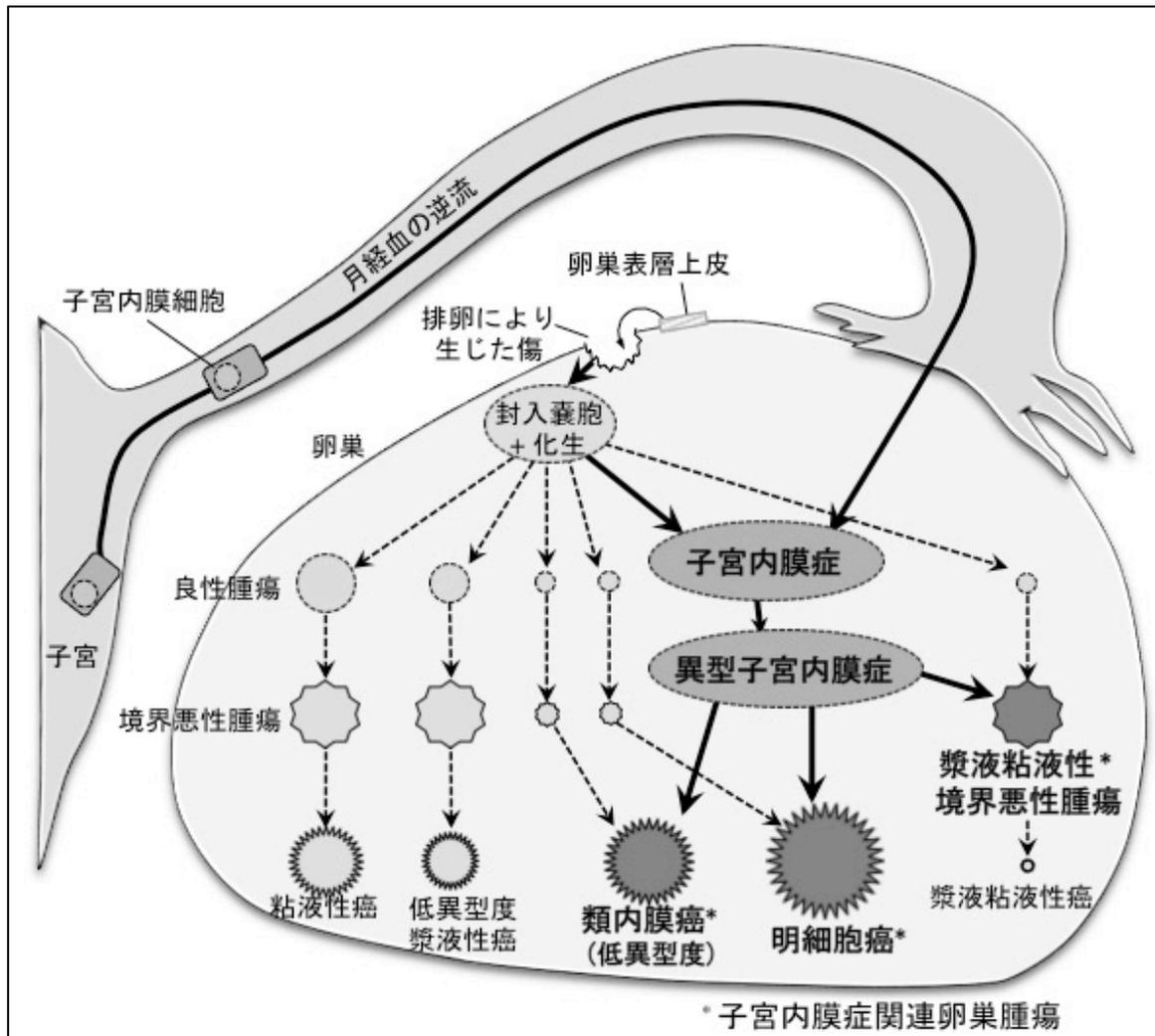


図 1. 子宮内膜症関連卵巢腫瘍の病理組織学的発癌メカニズム

子宮内膜症は子宮内膜細胞が月経血の逆流を介して異所性に着床して³⁾、または、卵巢表層上皮から封入嚢胞ができ、そこに化生が生じ発症すると考えられている⁴⁾。I型の卵巢腫瘍は封入嚢胞を介して、良性腫瘍、境界悪性腫瘍を経て悪性腫瘍へと進行する。その中でも特に類内膜癌、明細胞癌、漿液粘液性境界悪性腫瘍は子宮内膜症から異型子宮内膜症を経て発生する⁷⁾。

柱状の腫瘍細胞が管状ないし乳頭状/絨毛状構造を形成する。異型度が高くなるに従い、充実性の部分が優勢になり、細胞異型や構造異型が目立つようになる。粘液産生のみられる細胞や分泌期子宮内膜腺上皮細胞に類似する像などを示すこともある。免疫組織化学的には、EMA や cytokeratin 陽性、inhibin-α 陰性を示す⁸⁾。

2. 卵巢明細胞癌

明細胞癌の発症には、類内膜癌同様に子宮内膜症と強い関連性があり、明細胞癌の約 50-70%が卵巢

や骨盤内、腹腔内に存在する子宮内膜症と関係する⁸⁾。日本人を対象とした研究によると、卵巢の子宮内膜症性嚢胞を持つ女性は卵巢明細胞癌の発症率が 39%増加する¹²⁾。

日本での明細胞癌が卵巢癌に占める割合は 23.8%であり¹³⁾、卵巢癌の中でも特に予後が悪い。また、卵巢明細胞癌の発症率には人種差があり、日本人の卵巢癌に占める明細胞癌の割合 23.8%に対し¹³⁾、アメリカ人の卵巢癌に占める明細胞癌の割合は約 5-10%と差異がみられる¹⁴⁻¹⁶⁾。さらに、アメリカでの人種別の卵巢癌の発症頻度を調べた結果、卵

巣癌の中で明細胞癌の割合は White-American で 3.4-4.8%、African-American で 2.1-3.1%、Hispanic-American で 2.6%なのに対し、Asian-American では 11.8%と明細胞癌の割合が高く、アジア系の中でも、Chinese-American では 5.8%、Filipina-American では 8.5%であるのに比べ、Japanese-American では 9.0%と高い^{14,16)}。つまり、人種差による遺伝的背景の違いが、明細胞癌の発症頻度に関連していると考えられている。

明細胞癌の組織学的特徴は、グリコーゲン貯留を特徴とする淡明細胞や hobnail 状細胞、好酸性細胞が認められ、管状、管状・嚢胞状、嚢胞状、乳頭状などの構造が相互に移行、混合し増殖している像が見られる⁸⁾。免疫組織学的には、HNF-1 β が陽性になる¹⁷⁾。

3. 漿液粘液性境界悪性腫瘍

卵巣の粘液性境界悪性腫瘍は、従来、腸型 (intestinal type) と内頸部様 (endocervical-like) に分けられていたが、現在、内頸部様粘液性境界悪性腫瘍は漿液粘液性腫瘍として独立し、良性、境界悪性、悪性に分類されている⁸⁾。漿液粘液性境界悪性腫瘍は 30-40 代に発症し、約 40% が両側性に生じる腫瘍で⁸⁾、子宮内膜症と関連し、30-70% で子宮内膜症との合併が認められる¹⁸⁻²⁰⁾。

組織学的には、しばしば好中球の浸潤が見られ、線毛細胞や粘液を持つ上皮が混在し、樹枝状・乳頭状構築を特徴とした漿液性境界腫瘍に類似する⁸⁾。免疫組織化学染色では、大部分の漿液粘液性境界悪性腫瘍ではエストロゲンレセプター (ER) やプロゲステロンレセプター (PR)、CA-125、ビメンチン陽性だが、腸型の粘液性境界悪性腫瘍ではこれらのマーカーは陰性で、このことから漿液粘液性境界悪性腫瘍が腸型粘液性境界悪性腫瘍とは異なる独立した腫瘍であることが分かる^{21,22)}。

4. その他の ERON

子宮内膜症は明細胞癌、類内膜癌、漿液粘液性境界悪性腫瘍の他にも、扁平上皮癌、癌肉腫、腺肉腫、低異型度類内膜間質肉腫などの腫瘍とも関係する²³⁾。卵巣の扁平上皮癌は多くの場合、成熟奇形腫が

悪性転化することにより発生するが、稀ではあるが子宮内膜症性嚢胞から発生する場合もある。癌肉腫は悪性の間葉系成分と上皮成分からなる腫瘍で、比較的高齢者に発症し、卵巣悪性腫瘍の約 2% を占めるにすぎない。腺肉腫は悪性の間葉系成分と種々の細胞異型を示す上皮成分からなり、30-80 歳代と幅広い年齢層に発症するが非常に稀である。低異型度類内膜間質肉腫は 50-60 歳代に発症するが、卵巣原発は極めて稀である。子宮内膜症から発生する卵巣悪性腫瘍の組織型の割合は、類内膜癌が最も多く 69.1%、次に明細胞腺癌 13.5%、肉腫 11.6%、漿液性癌 2.9%、扁平上皮癌 1.4%、その他の組織型 1.5% である²³⁾。

III. ERON のホルモン学的発生機序

高エストロゲン状態は子宮内膜症の増殖を促進し、悪性転換に関係している^{23,24)}。エストロゲンにはエストロゲン活性の弱いエストロン (E1)、エストリオール (E3) とエストロゲン活性の強いエストラジオール (E2) が存在する。アロマターゼは、卵巣や副腎から産生されたアンドロステンジオンとテストステロンをそれぞれ E1 と E2 に変換する酵素である。この酵素は正常の子宮内膜の間質細胞には発現していないが、子宮内膜症病変の間質細胞ではアロマターゼ活性が増加し、その結果アンドロゲンからエストロゲンへの変換が増加している (図 2)²⁵⁾。また、E2 はシクロオキシゲナーゼ 2 (COX2) を刺激してアラキドン酸からプロスタグランジン E2 (PGE2) 合成を増加する²⁵⁾。PGE2 が結合した膜受容体は血管新生、細胞増殖を促し、またアポトーシスを抑制することで腫瘍促進的に働く²⁶⁾。さらに、PGE2 はアロマターゼを活性化し、ポジティブフィードバックによってエストロゲン産生を促進する (図 2)²⁵⁾。また、正常子宮内膜細胞では、2 型 17 β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (17 β -HSD2; E2 を E1 に変換する酵素) が発現しているが、子宮内膜症病変では発現していない²⁷⁾。一方、1 型 17 β -HSD (17 β -HSD1; E1 から E2 へ変換する酵素) は正常子宮内膜、子宮内膜症病変ともに発現している (図 2)²⁷⁾。つまり、子宮内膜症では 17 β -HSD2

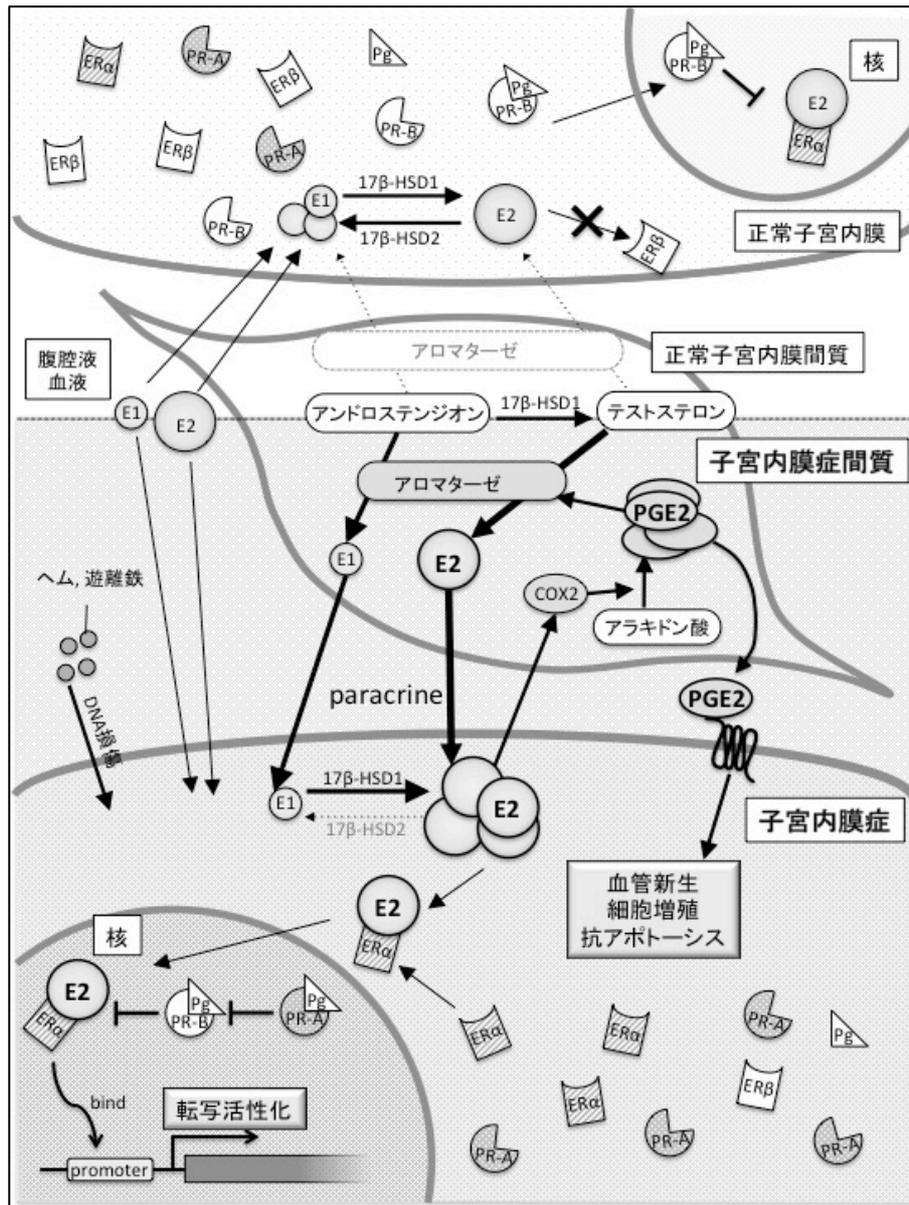


図 2. 正常子宮内膜組織と子宮内膜症組織でのホルモン調節

正常子宮内膜の間質細胞には、アロマトラーゼは存在せず、細胞は腹腔液や血液によって運ばれる E1、E2 によって制御されているが、子宮内膜症の間質細胞ではアロマトラーゼによってアンドロステンジオンやテストステロンから E1、E2 が合成される²⁵⁾。E1、E2 は 17β-HSD2 と 17β-HSD1 によって変換されているが、子宮内膜症細胞では 17β-HSD2 が発現していないため E2 濃度が増加している²⁷⁾。E2 は COX2 を刺激し、PGE2 合成を増加させる²⁵⁾。PGE2 は細胞増殖や血管新生、抗アポトーシスを引き起こす経路に関与しており、PGE2 が増加することにより腫瘍促進的に働く²⁶⁾。さらに PGE2 はアロマトラーゼ活性を刺激し、ポジティブフィードバックにより断続的にエストロゲンを産生する²⁵⁾。

子宮内膜症では ERβ に比べて ERα が増加している³⁰⁾。ERβ は E2 に対して非応答性であるが、ERα は E2 と結合し核へ移行し標的遺伝子の転写を活性化し、細胞増殖を促進する²⁹⁾。プロゲステロンは PR-B と結合し、核内へ移行し、ERα と結合して ERα の作用を抑制することで細胞増殖を抑制する³¹⁾。PR-B より長さの短いアイソフォームである PR-A は PR-B を抑制するが、子宮内膜症では PR-B は発現せず、PR-A のみ発現している³²⁾。

これらのホルモン調節異常により、子宮内膜症ではエストロゲン刺激が増加し、子宮内膜症、子宮内膜症関連卵巣腫瘍の発達、進行が促進している。

の発現が消失することで、エストロゲン活性の強い E2 の合成が増加し、子宮内膜症の進展および腫瘍化を促進している。以上のように子宮内膜症の進展には子宮内膜症の細胞自体のみならず子宮内膜症の間質細胞も重要な役割を果たし、各々の細胞間での相互作用がその発生、進展に密接に関係している。

正常組織に比べて、卵巣癌組織では ER α の発現量が増加、ER β の発現量が減少し、卵巣癌の発癌・腫瘍の進展に関係している²⁸⁾。ER α は E2 に反応して細胞増殖や種々の遺伝子発現調節機能を持っている。一方、ER β は E2 に対して非応答性で、卵巣癌細胞株では細胞増殖や運動能を阻害し、アポトーシスを促進する²⁹⁾。また、子宮内膜症は、赤色病変、黒色病変、白色病変と段階的に変化するが、赤色病変では黒色病変に比べて ER β よりも ER α が増加しており³⁰⁾、ER α が子宮内膜症の初期の段階から発現し、子宮内膜症の発生、進展に関与する。

プロゲステロンは一般的に ER α と結合し、エストロゲンの細胞増殖作用を阻害するため、人工的に合成したプロゲステロンであるプロゲスチンが子宮内膜症の治療に用いられている³¹⁾。しかし、一部の子宮内膜症患者は、プロゲスチン療法の効果が認められず、またプロゲステロン誘導分子の発現が減少しており、「プロゲステロン抵抗性」が見られる^{1, 31, 32)}。正常子宮内膜組織では、プロゲステロンと結合して ER α を抑制する PR isoform B (PR-B) と、PR-B を抑制する PR-A の両方が発現しているが、子宮内膜症組織では PR-A のみ発現している(図 2)³²⁾。また、PR には、イントロン G (エクソン 7-8 間)への Alu 配列(トランスポゾン的一种)の挿入や、エクソン 4、5 の SNP を含む遺伝子多型(PROGINS)が存在し、正常子宮内膜に比べて、子宮内膜症組織では PROGINS の多型の頻度が 2.6 倍に増加している³³⁾。野生型と比較して、PROGINS を保有した PR-A は安定化・増加するため、効率的に PR-B の発現を抑制し、プロゲステロンに対する反応性を減少させる³⁴⁾。以上より、子宮内膜症ではプロゲステロンに対する応答性が抑制されるため、プロゲステロン抵抗性が生じ、また相対的にエストロゲンの活性が増大し、子宮内膜症の進展及び腫瘍化を促進している。

IV. ERON の分子生物学的発生機序

1. 遺伝子異常

子宮内膜症の単クローン性

単クローン性増殖はヒトの悪性腫瘍の基本的な特徴である。子宮内膜症はかつて、良性の病変であると考えられていたが、現在では子宮内膜症の 60-100% が単クローン性に増殖していることが証明されており³⁵⁻³⁷⁾、子宮内膜症自体が腫瘍性の性格を有している(図 3)。

LOH (Loss of Heterozygosity)

LOH は一般的に、癌抑制遺伝子の不活化に関与する。子宮内膜症検体の 27.5% で染色体 9p、11q、22q に卵巣類内膜癌と同様の LOH がみられ³⁵⁾、さらに類内膜癌、明細胞癌に隣接する子宮内膜症にも 5q、6p、9p、11q、13q、17q、22q の領域に癌と共通する LOH が見られる³⁸⁻⁴¹⁾。また、子宮内膜症の 36.4% で p16^{Ink4} や p53 などの遺伝子の局在する部位 (9p21、17p13.1、1q21) での LOH が見出され、これらの遺伝子座の LOH は子宮内膜症のステージ II に比べて、III や IV では 3 倍に増加している⁴²⁾。さらに 6q や 10q の LOH は異型子宮内膜症での頻度が特に高く⁴³⁾、これは LOH が子宮内膜症の進行の過程で生じていることを示している。

PTEN

PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog) は染色体 10q23.3 に位置し、Cowden 病の原因遺伝子としてクローニングされた。現在では広く癌抑制遺伝子として知られ、多くの癌で機能の不活化が高頻度で認められる。PTEN はホスファチジルイノシトールを脱リン酸化し、PI3K-AKT/PKB シグナル経路を阻害し、細胞周期や細胞の生存を調節している。PTEN の LOH と遺伝子変異は、子宮内膜症と卵巣癌の双方で頻繁に認められる。子宮内膜症性嚢胞の 56.5%、卵巣の類内膜癌の 42.1%、明細胞癌の 27.3% で PTEN の存在する 10q23.3 での LOH が同定されている⁴⁴⁾(図 3)。また、PTEN の体細胞性変異は子宮内膜症性嚢胞の 20.6%、類内膜癌の 20.0%、明細胞癌の 8.3% で認められる⁴⁴⁾(図 3)。さらに免疫組織化学染色に

より、子宮内膜症の 15%、類内膜癌の 30%⁴⁵⁾、明細細胞癌の 38%⁴⁶⁾で PTEN 蛋白質の発現量が減少している⁴⁷⁾(図 3)。また、マウスモデルを用いた研究では、卵巣表層上皮での活性化 KRAS の発現もしくは PTEN の欠損があると子宮内膜腺構造を伴う前癌病変を形成し、活性化 KRAS の発現と PTEN の欠損のどちらも存在すると侵襲性、広範な転移性をもつ卵巣類内膜癌を引き起こした⁴⁸⁾。

CTNNB1

CTNNB1(Catenin Beta 1)は染色体 3p22.1 上に位置し、Wnt/ β カテニンシグナル経路の重要な下流の構成因子である β カテニンをコードしている。 β カテニンはカドヘリンや α カテニンとともに細胞間接着に関与し、また転写因子 TCF/LEF と複合体を形成し、細胞周期関連因子などの転写活性を促進する。CTNNB1 の遺伝子変異は卵巣類内膜癌の 16-54%で認められるが⁴⁹⁻⁵²⁾(図 3)、この変異は類内膜癌特異的であり、他の組織型では認められない。CTNNB1 の遺伝子異常はエクソン 3 に集中しているが、この領域は β カテニンの分解制御に重要なため、分解されずに細胞内に蓄積した β カテニンは、種々の癌遺伝子の転写を促進し、細胞の増殖を誘導する。子宮内膜症を伴う卵巣癌における CTNNB1 の変異解析では、卵巣類内膜癌の 60%、またこの癌に共存する子宮内膜症の 52.4%、異型子宮内膜症 73.3%でも CTNNB1 変異が認められる。つまり、CTNNB1 の変異は子宮内膜症関連類内膜癌の早期の段階で起こる⁵³⁾(図 3)。

p53

核蛋白質 p53 をコードする遺伝子 p53(染色体 17p13.1)は、低酸素状態、DNA 損傷などの細胞ストレスに反応して、細胞周期の停止、アポトーシス、老化、DNA 修復、代謝の変化などを引き起こすことで癌抑制遺伝子として働く。p53 は、Li-Fraumeni 症候群の原因遺伝子で、その異常は卵巣癌を含む様々な癌に関係している。子宮内膜症においても、その重症例で p53 の遺伝子欠損が子宮内膜症の検体の 14 例中 12 例で生じている⁵⁴⁾(図 3)。また、p53 変異によって生じた機能不活化型 p53 蛋白質は、核

内に蓄積する^{55,56)}。癌を伴わない子宮内膜症と比較して、明細細胞癌と隣接する子宮内膜症の 9%、類内膜癌と隣接する子宮内膜症の 25%で p53 の蓄積が認められる^{35,57,58)}(図 3)。さらに、異型のない子宮内膜症から異型子宮内膜症や ERON へ進行する際の p53 過剰発現の有無を解析すると、正常子宮内膜(0%)、子宮内膜症(11.8%)、異型子宮内膜症(100%)、癌を伴う子宮内膜症(82.4%)で p53 過剰発現がみられ、さらに p53 陽性細胞数は癌を伴う子宮内膜症で最も高く⁵⁹⁾(図 3)、p53 異常は子宮内膜症の悪性化に深く関与する。

ARID1A

ARID1A(AT-Rich Interaction Domain 1A)は染色体 1p36.11 に位置し、SWI/SNF クロマチンリモデリングファミリーに属する BAF250a をコードしている。BAF250a は転写や DNA メチル化、DNA 合成と DNA 損傷の修復などに関係し、核に局在している。BAF250a は Brg1 や ATPase と相互作用し、クロマチン構造を変化させて特定の遺伝子の転写を調節する。ARID1A の変異は、卵巣の明細細胞癌で約 50%、卵巣の類内膜癌で約 30%、子宮の類内膜癌の約 40%で認められる^{60,61)}。免疫染色による解析で、明細細胞癌 41-61%、類内膜癌 31-48%で BAF250a の発現消失が認められる⁶¹⁻⁶⁴⁾。さらに癌と隣接する子宮内膜症では BAF250a の発現消失は 54%に認められるが、癌から離れた子宮内膜症では認められず⁶²⁻⁶⁴⁾(図 3)、ARID1A の変異、BAF250a の発現消失は ERON の発症の比較的早期に起こる分子生物学的異常である。卵巣の境界悪性腫瘍の様々な組織型での ARID1A の発現について免疫染色と変異解析を行うと、ARID1A の染色性の消失は漿液粘液性境界悪性腫瘍の 33%で見られたが、漿液性境界悪性腫瘍、腸型粘液性境界悪性腫瘍では染色性は保持され、さらに ARID1A の染色性が消失していた漿液粘液性境界悪性腫瘍のうち、8%で ARID1A の体細胞性変異が認められる⁶⁵⁾(図 3)。

HNF-1 β

HNF-1 β (Hepatocyte Nuclear Factor-1 β)は、染色体 17q12 に位置する。HNF-1 β は肝臓特異的に発現す

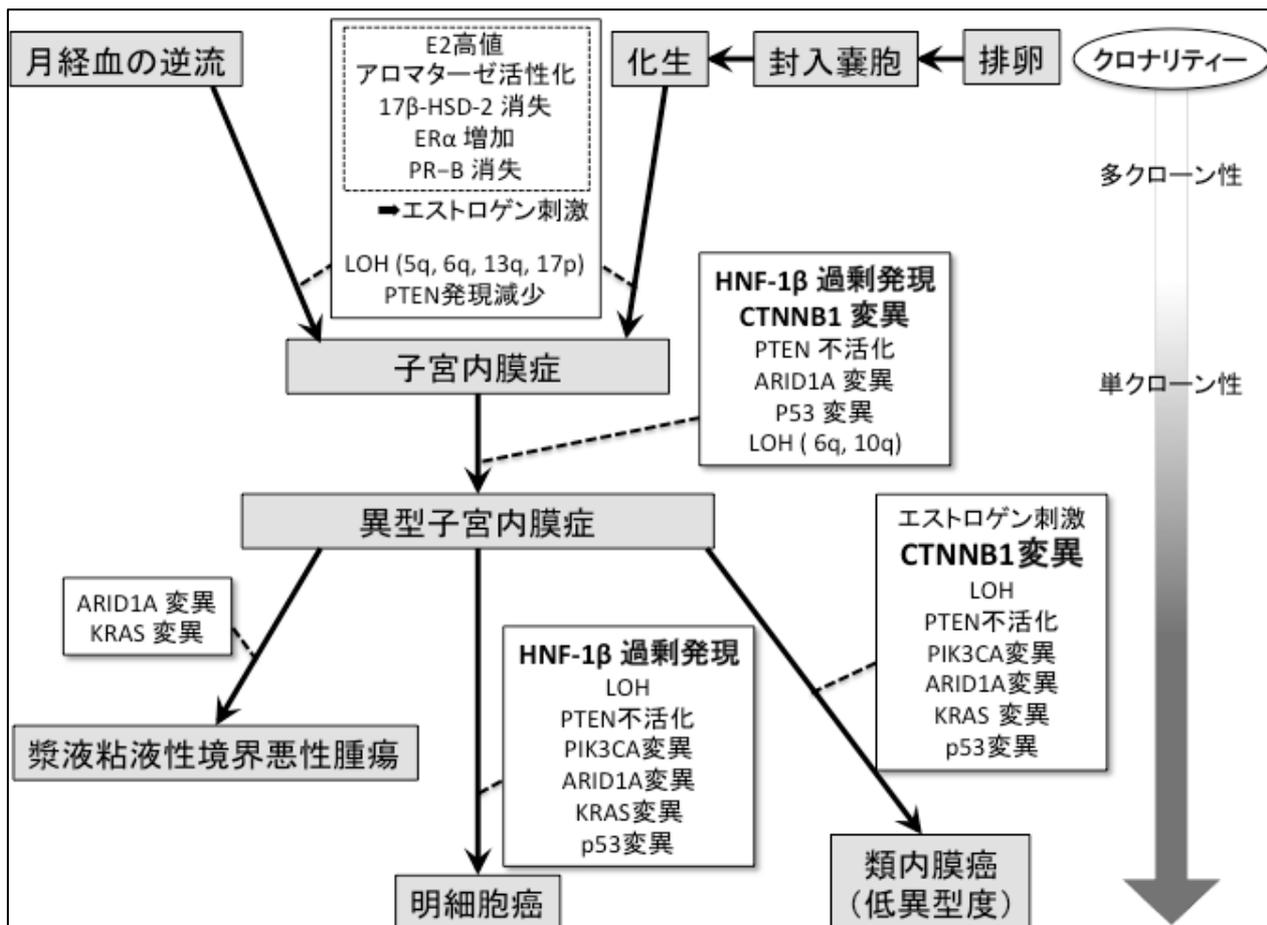


図 3. 子宮内膜症関連卵巣腫瘍での分子生物学的異常

正常の組織は多クローン性に増殖するが、子宮内膜症では悪性腫瘍のように単クローン性増殖が見られる³⁵⁻³⁷⁾。明細胞癌、類内膜癌、漿液粘液性境界悪性腫瘍の発生には、HNF-1βの過剰発現、CTNNB1、PTEN、ARID1A、KRASなどの変異やエストロゲンの刺激などが関係している。子宮内膜症や異型子宮内膜症においてもLOHやエストロゲンを活性化する変化、PTEN、ARID1Aの変異などが認められ、これらの異常が子宮内膜症関連卵巣腫瘍の発生において早期の段階から生じており、さらにこれらが蓄積することで発癌に至ると考えられる。

る遺伝子の転写因子としてクローニングされたが、肝臓以外にも、腎臓、肺、腸、分泌期後期や妊娠時の子宮内膜腺の上皮細胞などでも発現している。HNF-1βは主に器官形成、発生や糖代謝に関連する遺伝子の発現制御に関係している⁶⁶⁾。卵巣明細胞癌におけるHNF-1βの発現解析の結果、mRNA、蛋白質レベルともに発現が増加している⁶⁷⁾。また、全ゲノム発現解析の結果、明細胞癌、子宮内膜症ではHNF-1βは発現増加が見られたが、類内膜癌では発現していない⁶⁶⁾(図3)。HNF-1βはアポトーシスや細胞周期、グリコーゲンの蓄積などの調節に関与しており、HNF-1βが明細胞癌の発癌に重要で、しかも発癌における早期の段階から影響している⁶⁶⁾。

2. ヘムと遊離鉄

ヘムと遊離鉄は酸化促進物質であり、酸化ストレスやDNAダメージを誘発し、発癌リスクを増加させる⁶⁸⁻⁷⁰⁾。月経血の腹腔内への逆流や性成熟期におけるチョコレート嚢胞での出血の繰り返しの結果、子宮内膜症病変部位でヘムや遊離鉄が過剰に蓄積し、発癌に関与している^{69,70)}。

3. 炎症

種々の悪性腫瘍の発生に炎症が関連している。子宮内膜症は局所の炎症反応に関係し、炎症細胞が子宮内膜症の病変部位に集積し、子宮内膜症を持つ女

性の腹水中でサイトカインや成長因子の増加が見られる^{71,72)}。また、子宮内膜症では血清の TNF- α の量が卵巣癌患者と同程度で、一方、血清中の IL-6 量や囊胞内液の IL-8 量は良性と悪性卵巣腫瘍の中間の値を示す⁷³⁾。他にも IL-1 が子宮内膜症を持つ女性の腹水中で増加すること⁷²⁾や、COX2 の発現を増加させ、PGE2 の合成を促進する IL-1 β に対する感受性が、異所性の子宮内膜で増加する⁷⁴⁾。これらのサイトカインや成長因子により、血管新生や増殖の促進、アポトーシスの抑制など腫瘍の進展に好条件な環境が生じることにより、子宮内膜症の進展や腫瘍の発生に至る。

V. 終わりに

長年にわたる卵巣悪性腫瘍の研究により、その発生メカニズムが、病理学的、内分泌学的、分子生物学的に次第に明らかになるに従い、新たな卵巣腫瘍の分類もなされている現状である。その中で、近年、子宮内膜症を発生母地とする子宮内膜症関連腫瘍(ERON)という疾患概念が認知されつつある。卵巣悪性腫瘍の病理組織型は非常に多彩で、その生物学的悪性度も大きく異なり、治療成績も決して満足出来る現状ではない。そこで新たな病理学的、分子生物学的知見に伴う、より詳細な卵巣腫瘍の分類がなされれば、よりその組織型に適切かつ個々の患者背景に見合った治療が可能となり、予後の改善も期待できる。従って、今後は子宮内膜症を含めた ERON の発症メカニズムを分子生物学的にさらに詳細に解析することが、新たな診断、治療法の開発につながり、最終的にはそれらの予後の改善に寄与すると考えられる。

参考文献

- Giudice, L.C., et al: Endometriosis. *Lancet*. 364(9447): 1789-99, 2004.
- Olive, D.L., et al: Endometriosis. *N Engl J Med*. 328(24): 1759-69, 1993
- Sampson, J.: Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. : *American journal of obstetrics and gynecology*. 422-469, 1927.
- Lauchlan, S.C.: The secondary Müllerian system. *Obstet Gynecol Surv*. 27(3): 133-46, 1972.
- Sampson, J.: Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg*. 422-469, 1925.
- Brinton, L.A., et al.: Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 176(3): 572-9, 1997.
- Maeda, D., et al: Pathogenesis and the role of ARID1A mutation in endometriosis-related ovarian neoplasms. *Adv Anat Pathol*. 20(1): 45-52, 2013.
- 日本産婦人科学会・日本病理学会編: 卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約 病理編 第 1 版, 金原出版株式会社, 東京, 2016.
- Shih, I.M., et al: Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*. 164(5): 1511-8, 2004.
- Kurman, R.J., et al: The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*. 34(3): 433-43, 2010.
- Fukunaga, M., et al: Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumours. *Histopathology*. 30(3): 249-55, 1997.
- Kobayashi, H., et al: Ovarian endometrioma--risks factors of ovarian cancer development. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 138(2): 187-93, 2008.
- 青木大輔: 婦人科腫瘍委員会報告 2012 年度患者年報, 日本産婦人科学会, 995-1038, 2014.
- Chan, J.K., et al: Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. *Gynecol Oncol*. 109(3): 370-6, 2008.
- Crozier, M.A., et al: Clear cell carcinoma of the ovary: a study of 59 cases. *Gynecol Oncol*. 35(2): 199-203, 1989.

- 16) McGuire, V., et al: Survival among U.S. women with invasive epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 84(3): 399-403, 2002.
- 17) Köbel, M., et al: A limited panel of immunomarkers can reliably distinguish between clear cell and high-grade serous carcinoma of the ovary. *Am J Surg Pathol.* 33(1): 14-21, 2009.
- 18) Kim, K.R., et al: Endocervical-like (Müllerian) mucinous borderline tumours of the ovary are frequently associated with the KRAS mutation. *Histopathology.* 57(4): 587-96, 2010.
- 19) Rutgers, J.L., et al: Ovarian mullerian mucinous papillary cystadenomas of borderline malignancy. A clinicopathologic analysis. *Cancer.* 61(2): 340-8, 1988.
- 20) Fukunaga, M., et al: Epithelial metaplastic changes in ovarian endometriosis. *Mod Pathol.* 11(8): 784-8, 1998.
- 21) Vang, R., et al: Ovarian atypical proliferative (borderline) mucinous tumors: gastrointestinal and seromucinous (endocervical-like) types are immunophenotypically distinctive. *Int J Gynecol Pathol.* 25(1): 83-9, 2006.
- 22) Yasunaga, M., et al: Immunohistochemical characterization of mullerian mucinous borderline tumors: possible histogenetic link with serous borderline tumors and low-grade endometrioid tumors. *Hum Pathol.* 40(7): 965-74, 2009.
- 23) Heaps, J.M., et al: Malignant neoplasms arising in endometriosis. *Obstet Gynecol.* 75(6): 1023-8, 1990.
- 24) Oxholm, D., et al: Postmenopausal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 86(10): 1158-64, 2007.
- 25) Zeitoun, K.M., et al: Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. *Fertil Steril.* 72(6): 961-9, 1999.
- 26) Wang, D., et al: Prostaglandins and cancer. *Gut.* 55(1): 115-22, 2006.
- 27) Zeitoun, K., et al: Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab.* 83(12): 4474-80, 1998.
- 28) O'Donnell, A.J., et al: Estrogen receptor-alpha mediates gene expression changes and growth response in ovarian cancer cells exposed to estrogen. *Endocr Relat Cancer.* 2005. 12(4): 851-66, 1998.
- 29) Bardin, A., et al: Involvement of estrogen receptor beta in ovarian carcinogenesis. *Cancer Res.* 64(16): 5861-9, 2004.
- 30) Matsuzaki, S., et al: Expression of estrogen receptor alpha and beta in peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil Steril.* 75(6): 1198-205, 2001.
- 31) Bulun, S.E., et al: Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. *Mol Cell Endocrinol.* 248(1-2): 94-103, 2006.
- 32) Attia, G.R., et al: Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 85(8): 2897-902, 2000.
- 33) Wieser, F., et al: PROGINS receptor gene polymorphism is associated with endometriosis. *Fertil Steril.* 77(2): 309-12, 2002.
- 34) Romano, A., et al: The PROGINS polymorphism of the human progesterone receptor diminishes the response to progesterone. *J Mol Endocrinol.* 38(1-2): 331-50, 2007.
- 35) Jiang, X., et al: Microsatellite analysis of endometriosis reveals loss of heterozygosity at candidate ovarian tumor suppressor gene loci. *Cancer Res.* 56(15): 3534-9, 1996.
- 36) Jimbo, H., et al: Evidence for monoclonal expansion of epithelial cells in ovarian endometrial cysts. *Am J Pathol.* 150(4): 1173-8, 1997.
- 37) Nilbert, M., et al: Monoclonal origin of endometriotic cysts. *Int J Gynecol Cancer.* 5(1): 61-63, 1995.
- 38) Cliby, W., et al: Human epithelial ovarian cancer allelotype. *Cancer Res.* 53(10 Suppl): 2393-8, 1993.
- 39) Jiang, X., et al: Allelotyping of endometriosis with

- adjacent ovarian carcinoma reveals evidence of a common lineage. *Cancer Res.* 58(8): 1707-12, 1998.
- 40) Osborne, R.J., et al: Polymerase chain reaction allelotyping of human ovarian cancer. *Br J Cancer.* 69(3): 429-38, 1994.
- 41) Prowse, A.H., et al: Molecular genetic evidence that endometriosis is a precursor of ovarian cancer. *Int J Cancer.* 119(3): 556-62, 2006.
- 42) Goumenou, A.G., et al: Microsatellite DNA assays reveal an allelic imbalance in p16(Ink4), GALT, p53, and APOA2 loci in patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 75(1): 160-5, 2001.
- 43) Obata, K., et al: Common genetic changes between endometriosis and ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest.* 50 Suppl 1: 39-43, 2000.
- 44) Sato, N., et al: Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res.* 60(24): 7052-6, 2000.
- 45) Madore, J., et al: Characterization of the molecular differences between ovarian endometrioid carcinoma and ovarian serous carcinoma. *J Pathol.* 220(3): 392-400, 2010.
- 46) Hashiguchi, Y., et al: PTEN expression in clear cell adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol.* 101(1): 71-5, 2006.
- 47) Martini, M., et al., Possible involvement of hMLH1, p16(INK4a) and PTEN in the malignant transformation of endometriosis. *Int J Cancer.* 102(4): 398-406, 2002.
- 48) Dinulescu, D.M., et al: Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. *Nat Med.* 11(1): 63-70, 2005.
- 49) McConechy, M.K., et al: Ovarian and endometrial endometrioid carcinomas have distinct CTNNB1 and PTEN mutation profiles. *Mod Pathol.* 27(1): 128-34, 2014.
- 50) Palacios, J., et al: Mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) in endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res.* 58(7): 1344-7, 1998.
- 51) Wright, K., et al: beta-catenin mutation and expression analysis in ovarian cancer: exon 3 mutations and nuclear translocation in 16% of endometrioid tumours. *Int J Cancer.* 82(5): 625-9, 1999.
- 52) Saegusa, M., et al: Frequent nuclear beta-catenin accumulation and associated mutations in endometrioid-type endometrial and ovarian carcinomas with squamous differentiation. *J Pathol.* 194(1): 59-67, 2001.
- 53) Matsumoto, T., et al: Distinct β -catenin and PIK3CA mutation profiles in endometriosis-associated ovarian endometrioid and clear cell carcinomas. *Am J Clin Pathol.* 144(3): 452-63, 2015.
- 54) Bischoff, F.Z., et al: Somatic DNA alterations in endometriosis: high frequency of chromosome 17 and p53 loss in late-stage endometriosis. *J Reprod Immunol.* 55(1-2): 49-64, 2002.
- 55) Høgdall, E.V., et al: Distribution of p53 expression in tissue from 774 Danish ovarian tumour patients and its prognostic significance in ovarian carcinomas. *APMIS.* 116(5): 400-9, 2008.
- 56) Schuijjer, M., et al: TP53 and ovarian cancer. *Hum Mutat.* 21(3): 285-91, 2003.
- 57) Nezhat, F., et al: Comparative immunohistochemical studies of bcl-2 and p53 proteins in benign and malignant ovarian endometriotic cysts. *Cancer.* 94(11): 2935-40, 2002.
- 58) Bayramoğlu, H., et al: Atypical epithelial changes and mutant p53 gene expression in ovarian endometriosis. *Pathol Oncol Res.* 7(1): 33-8, 2001.
- 59) Sáinz de la Cuesta, R., et al: Increased prevalence of p53 overexpression from typical endometriosis to atypical endometriosis and ovarian cancer associated with endometriosis. *Eur J Obstet*

- Gynecol Reprod Biol. 113(1): 87-93, 2004.
- 60) Guan, B., et al: Mutation and loss of expression of ARID1A in uterine low-grade endometrioid carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 35(5): 625-32, 2011.
- 61) Wiegand, K.C., et al: ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med.* 363(16): 1532-43, 2010.
- 62) Lowery, W.J., et al: Loss of ARID1A-associated protein expression is a frequent event in clear cell and endometrioid ovarian cancers. *Int J Gynecol Cancer.* 22(1): 9-14, 2012.
- 63) Yamamoto, S., et al: PIK3CA mutations and loss of ARID1A protein expression are early events in the development of cystic ovarian clear cell adenocarcinoma. *Virchows Arch.* 460(1): 77-87, 2012.
- 64) Yamamoto, S., et al: Loss of ARID1A protein expression occurs as an early event in ovarian clear-cell carcinoma development and frequently coexists with PIK3CA mutations. *Mod Pathol.* 25(4): 615-24, 2012.
- 65) Wu, C.H., et al: Endocervical-type mucinous borderline tumors are related to endometrioid tumors based on mutation and loss of expression of ARID1A. *Int J Gynecol Pathol.* 31(4): 297-303, 2012.
- 66) Kobayashi, H., et al: The role of hepatocyte nuclear factor-1beta in the pathogenesis of clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer.* 19(3): 471-9, 2009.
- 67) Tsuchiya, A., et al: Expression profiling in ovarian clear cell carcinoma: identification of hepatocyte nuclear factor-1 beta as a molecular marker and a possible molecular target for therapy of ovarian clear cell carcinoma. *Am J Pathol.* 163(6): 2503-12, 2003.
- 68) Vercellini, P., et al: The 'incessant menstruation' hypothesis: a mechanistic ovarian cancer model with implications for prevention. *Hum Reprod.* 26(9): 2262-73, 2011.
- 69) Yamaguchi, K., et al: 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. *Clin Cancer Res.* 14(1): 32-40, 2008.
- 70) Kobayashi, H., et al: The role of iron in the pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 25(1): 39-52, 2009.
- 71) Lebovic, D.I., et al: Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 75(1): 1-10, 2001.
- 72) Wu, M.Y., et al: The role of cytokines in endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 49(5): 285-96, 2003.
- 73) Daraï, E., et al: Serum and cyst fluid levels of interleukin (IL) -6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha in women with endometriomas and benign and malignant cystic ovarian tumours. *Hum Reprod.* 18(8): 1681-5, 2003.
- 74) Wu, M.H., et al: Distinct regulation of cyclooxygenase-2 by interleukin-1beta in normal and endometriotic stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 90(1): 286-95, 2005.