

論文内容の要旨

報告番号		氏名	山田 有紀
Clinical significance of M2 macrophages expressing heme oxygenase-1 in malignant transformation of ovarian endometrioma. 子宮内膜症性嚢胞の悪性転化におけるHO-1発現マクロファージの特徴			

論文内容の要旨

子宮内膜症は、生殖年齢女性の約1割に発症する疾患であり、月経困難症・慢性骨盤痛などQOLを損なう疾患である。また子宮内膜症性嚢胞(ovarian endometrioma:以下OE)の癌化が問題となっている。これまでの研究で、内膜症関連卵巣癌(endometriosis-associated ovarian cancer:以下EAOC)の発生率は0.72%であり、自然発生の卵巣癌と比較して約8倍以上の高率で癌化することを報告した。癌化の原因はまだ十分に解明されていないが、酸化抗酸化のバランスが破綻することが関与するという報告がある。我々はOEの嚢胞内容液にある鉄が酸化ストレスとなり、癌化の一因となっていると考え、これまでに研究を続けてきた。先行研究ではOEの嚢胞内容液に含まれる鉄は、EAOCと比較して有意に高く、またDNA損傷マーカーも高いことがわかった。反対に、EAOCでは抗酸化マーカーが高くなっており、癌化の前後で酸化抗酸化環境が変化していることが明らかとなった。

このような酸化抗酸化環境の変化をもたらす因子として、ヘムオキシゲナーゼ1(HO-1)に着目した。HO-1はヘム鉄を分解する誘導酵素であり、転写因子Nrf2やBach1により制御されている。本研究ではヘム鉄を分解する酵素であるヘムオキシゲナーゼ1(HO-1)とマクロファージの分極について検討をおこなった。

当科で手術を施行した53症例(OE:33症例、EAOC:20例)を対象とし後方視的検討を行った。手術検体のパラフィンブロックを用いて、マクロファージのマーカーであるCD68、CD11c、CD163と、HO-1の免疫組織化学染色を行い、統計的解析をおこなった。患者背景では、診断時の年齢、閉経の有無、腫瘍最大径、腫瘍マーカー(CA125)で有意差を認めなかった。免疫組織化学染色では、HO-1はEAOC群と比較してOE群で有意に発現が高かった。またマクロファージの分極を比較すると、M1マクロファージ(CD11c, $p=0.001$)、M2マクロファージ(CD163, $p=0.009$)とも、EAOC群に比べてOE群で有意に発現が高かった。また、CD68、CD11c、CD163それぞれのマーカーは互いに相関関係があった。HO-1はM2マクロファージに発現しており、HO-1を発現したM2マクロファージの割合は、EAOC群で有意に低くなっていた。また内膜症細胞と癌細胞が同一切片上に存在するスライドでも同様の結果が確認され、マクロファージは内膜症に高発現しており、癌化した部分ではHO-1発現M2マクロファージは減少していた。

この結果より、OEの癌化では酸化抗酸化の微小環境が変化し、それによりマクロファージの集積や極性の変化が生じていることがわかった。またHO-1発現M2型マクロファージの減少が、OEの癌化に関与している可能性が示唆された。