

排卵致卵巢癌的第二把刀：第二型胰島素樣生長因子

IGF-axis confers transformation and regeneration of fallopian tube fimbria epithelium upon ovulation

Che-Fang Hsu(許澤方·研究部), Hsuan-Shun Huang(黃玄舜·研究部), Pao-Chu Chen(陳寶珠·婦產部), Dah-Ching Ding(丁大清·婦產部), Tang-Yuan Chu\*(朱堂元·婦產部)

高級別漿液性癌是最常見也最惡性的卵巢癌。它的起源大都不在卵巢而在輸卵管繖部；它的成因則與“排卵過勞”息息相關。我們發現了排卵會釋放包括氧化反應物 ROS等多種致癌物質，並證明這些致癌物質能讓p53缺陷鼠成癌，並讓前來接卵的輸卵管繖上皮產生DNA突變。在本研究中我們找到了關鍵的排卵致癌物質：第二型胰島素樣生長因子(Insulin-like growth factor 2, IGF2)，並發現IGF2具有兩大功能：一是修復因排卵受傷的組織，一是造成初始的癌細胞完全癌化。在尚未排卵時，卵泡中含有大量的被結合蛋白(IGFBP)鎖住而暫時失去活性的IGF2，並含有負責切斷此結合蛋白的PAPP-A酶；但這PAPP-A酶要等到排卵被釋出後，連接到輸卵管上皮細胞膜才啟動。啟動後切斷結合蛋，釋出IGF2，再透過細胞膜的IGF接受器(IGF-1R)及AKT/mTOR 和AKT/NANOG細胞訊息途徑，活化細胞幹性、促進幹細胞克隆擴增，以達到組織再生或癌化的作用。而其中引發輸卵管細胞癌化的條件是我們先前發現的：與排卵ROS相關的p53/Rb等DNA突變，IGF2則從零星而複雜的DNA突變樣態中驅使最嚴重者勝出、成癌。我們並證明這套排卵再生/癌化系統的三要角：IGF2，IGFBP2/4和PAPP-A三者缺一不可，都是排卵後組織再以及突變後致癌所必需。所以，排卵是卵巢癌的元兇，而行凶的利刃一是造成DNA突變的ROS，另一是拉拔癌細胞成長的IGF2。

發表於柳葉刀(Lancet)雜誌子刊 電子生物醫學雜誌 EBioMedicine 2019 Mar;41:597-609