

検討したところ、LMS 群 PFS で、補助化療群 23.4% に対し、非施行群 11.4% と補助化療群で有意に PFS が良好であった (Kaplan-Meier, Wilcoxon 検定, $p=0.0311$)。LMS 群の TS および MMT, ESS 群では、PFS, TS とともに有意差を認めなかった。各腫瘍の 50% 生存期間は ESS, LMS, MMT それぞれ、補助化療群 18.3, 14.5, 16.5 ヶ月 補助化療非施行群 14.9, 4.5, 6.0 ヶ月であった。

なお以上の要旨を平成 14 年 10 月 18 日 (金) に東京国際フォーラムで行われた第 40 回日本癌治療学会において発表した。

D. 考察

今回の検討では、手術療法、化学療法の種類においてバイアスを認めるものの、90 例の集積結果、LMS 症例では補助化学療法により、5 年 PFS が良好であった。この結果を、今回の厚生労働省の班研究の臨床研究のひとつの基礎とした。

2. 倫理面への配慮等

倫理面への配慮としては、文書による説明・同意はもちろんのこと、同意撤回における患者の不利益はないと考える。

3. 発表論文 (効果的医療技術の確立推進研究事業の研究成果に関するもの)

1. Takeuchi S., Terai Y., Ogasawara T., Toyoda S., Suzuki A., Fujita H.,

Yano J., Hamana S., Kim T: Present Review of Management for Uterine Sarcoma, Int. Gynecol Cancer, proceedings, 9th Biennial Meeting of the IGCS, 221-225

2. 豊田進司, 竹内 聡, 寺井義人, 小笠原利忠, 山辺晋吾, 永野忠義, 中山理 本山 覚 矢野樹理, 藤田宏行, 菱田克己, 広瀬敏行 過去 10 年間に子宮肉腫の治療法は進歩したか? Retrospective study of uterine sarcoma, 日癌治 PS69-4 (抄録)

厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)
分担 研究報告書

研究課題名 (課題番号):

子宮肉腫に対する標準的治療法の確立に関する研究(H14-効果(がん)-041)

分担研究者 : 和歌山県立医科大学 産婦人科 教授 梅咲 直彦

研究協力医師: 同 助教授 田中哲二

1. 本年度の研究成果

A. 研究目的

これまでに樹立された子宮肉腫細胞株は極めて少なく、これが子宮肉腫に対する標準的治療法開発の研究の一障害となっている。そこで、我々の研究班は、共同研究施設附属病院で発見された子宮肉腫組織を患者の同意を得てから、in vitro 細胞培養、ヌードマウスに移植することにより腫瘍形成性細胞株の樹立を試みた。

B. 研究方法

- (1) 手術摘出された子宮肉腫組織を細切し、直接的にヌードマウス背部皮下に移植ないし腹腔内注入を行った。同時に、組織の一部をコラゲナーゼ処理し、in vitro 細胞培養を行った。In vitro 培養細胞は増殖が認められた場合に、細胞浮遊液をヌー

ドマウス背部皮下ないし腹腔内に注入した。ヌードマウス移植腫瘍の増殖が認められた場合は、腫瘍組織を病理学的に検討すると同時に、in vitro 培養を行いXTT assayにて抗癌剤感受性試験を行った。

- (2) 同時に既存子宮肉腫細胞株、他組織型子宮癌/卵巣癌株と抗癌剤感受性を比較検討した。

倫理面への配慮等

倫理面への配慮としては、文書による説明・同意はもちろんのこと、同意撤回における患者の不利益はないと考える。

C. 研究結果

- (1) 共同研究者から各種子宮肉腫組織を5回入手し、上記の株化を試みた。1回は手術後3日目の入手であったため、到着時には生存細胞が認められなかった。他の4回は、ヌードマウス

移植と *in vitro* 培養を行い、2 症例は全く細胞が増殖しえなかった。1 例は、術後の病理学的再検査で子宮肉腫ではなく境界悪性型血管周囲細胞腫であることが判明した。この細胞は *in vitro* で生存しているが、増殖はほとんど認められていない（この組織に該当する患者が子宮肉腫と診断されて依頼 20 年以上長期生存していることに符合していた）。1 例は、ヌードマウスおよび *in vitro* 培養で腫瘍の発育を認めているが、増殖速度は他組織型癌に比較して非常に遅い。ヌードマウス腫瘍については、腫瘍の増殖を待ち、解析を行う予定であり、まだ実験中である。*In vitro* 培養細胞については抗癌剤感受性試験を行ったところ、予想に反して、高感受性であることが判明した。この結果は表 1 に示す。今後も本研究は継続する計画である。

- (2) 既存のヒト子宮平滑筋肉腫細胞株 SKN について、同時に比較解析を行った。抗癌剤感受性は、他組織型癌細胞と同程度以上の高感受性を示した（表 1）。細胞増殖速度は、非常に遅く、これが化学療法抵抗性に寄与

している可能性が示唆された。また、CDDP と VP16 (etoposide) または paclitaxel との併用効果を XTT assay にて測定した。その結果、CDDP は VP16 感受性にも paclitaxel 感受性にも何ら影響しないことが証明された。さらに VP16 も paclitaxel も CDDP 感受性に影響を与えないことが明らかとなった。

D. 考察

- (1) 子宮肉腫細胞は、子宮頸癌、子宮内膜癌、卵巣癌の細胞に比較して、明らかに株化が困難であった（同時期に他癌組織から多数の株化が成功している）。子宮肉腫細胞が特有の何らかの増殖因子を要求する性格を有しているのかも知れない。現在はこの仮説のもとに、子宮肉腫細胞の増殖制御因子を検索しているところである。
- (2) *in vitro* 培養子宮肉腫細胞は予想に反して抗癌剤に高感受性を示した。しかし、細胞増殖速度は極めて遅く、これが治療抵抗性の一因をなしていると推測された。
- (3) 樹立株の解析の範囲内では、CDDP 刺激による細胞死、VP16 刺激による細胞死、paclitaxel

刺激による細胞死の各細胞内シグナルは交差せずに独立しているものと推察された。これらの抗癌剤の組み合わせは、相加的効果は期待できるが、相乗的効果は期待しにくいと考えられる。今後は別の抗癌剤の相乗的組み合わせを検索する必要性

がある。

G. 発表論文（効果的医療技術の確立推進研究事業の研究成果に関するもの）

投稿準備中で、まだ受理された直接的な関連論文はない。

表 1 抗癌剤感受性試験の結果

抗癌剤	IC50 (μ g/ml)				
	既存の細胞株	研究期間内に手術組織より樹立した細胞株			
	子宮平滑筋肉腫細胞株SKN	子宮平滑筋肉腫細胞	卵巣明細胞腺癌	卵巣未熟奇形腫	子宮内膜明細胞腺癌
Paclitaxel	0.004	0.006	0.33	0.17	0.126
Docetaxel	0.003	0.004	2.47	0.023	0.8
CDDP	1.45	0.41	1.03	1.57	1.85
CBDCA	29.91	8.94	29.91	25.46	10.51
Nedaplatin	2.81	0.99	5.98	6.48	11.39
VP16	2.72	0.75	2.95	7.16	38.78
SN38	0.039	0.002	0.019	0.016	0.087
BLM	29.91	1.65	72.48	27.6	175.66
PEP	17.03	1.02	44.72	21.48	133.6
MMC	0.06	0.26	0.63	1.3	2.68
ADM	0.05	0.04	>2.17	0.03	0.47
THP	0.016	0.004	0.116	0.016	0.094
5-Fu	4.55	3.05	40	9.4	668.74
MTX	>2500	>2500	>100	>1253	not tested

厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)

分担 研究報告書

「子宮肉腫に対する標準的治療法の確立に関する研究」班(主任研究者：竹内 聡)

分担研究者 大阪医科大学産婦人科 寺井 義人

タイトル

子宮肉腫に対する多施設共同研究のための背景データの作成

研究要旨

子宮肉腫の予後改善を目指すために多施設共同での臨床試験を計画する。そのための基礎データとして、過去における大阪医科大学産婦人科での子宮肉腫治療成績をまとめる。

A. 研究目的

「子宮肉腫に対する標準的化学療法確立に関する研究」をするための臨床試験計画書の作成となる基礎データの作成

B. 方法

子宮肉腫の化学療法について、1984年から過去16年間に大阪医科大学産婦人科で治療しえた子宮体部非上皮性悪性腫瘍31例について後方視的検討をおこなった。

C. 研究結果

症例は肉腫平均63.7歳(41-81)、癌肉腫平均60.3歳(29-82)、内訳は、肉腫は10例(I期3、II期1、III期2、IV期4)、癌肉腫は16例(I期4、II期1、III期9、IV期2)不明4例であった。主訴は、癌肉腫では不正性器出血が83.3%、腹痛、腹部膨満感が11.1%で認めたのに対し、肉腫では様々な症状を主訴とする傾向を認めた。術前細胞診にて診断し得たのは、癌肉腫では16例中12例(75%)が陽性であったのに対し、

肉腫9例中陽性0例(0%)、擬陽性1例(11.1%)であった。治療では肉腫・癌肉腫とも全例手術を受けており、肉腫で化学療法9例、癌肉腫で化学療法11例、放射線療法1例追加治療していた。再発部位では、肉腫、癌肉腫ともに肺転移(21.4%、33.3%)が多い傾向にあった。肉腫と癌肉腫との間で予後の差は認めなかったが、肉腫、癌肉腫とも予後は悪かった。

D. 考察

これまで報告されている臨床試験の結果からは子宮肉腫に対する治療として手術以外に確立されたものはない。また、化学療法の有用性は未だに証明されていないものの、一方で有効な治療法がない肉腫に対する治療として、化学療法が期待されていることも事実である。新規化学療法剤としては、paclitaxelで奏効率9%¹¹、amfonafideで、4-6%と報告されており、悲惨な状況であるが、現在、liposomal doxorubicinやgemcitabineなどの新規化学療法剤などの臨床試験も進行中であり、より有効な化学療法剤の開発

が待ち望まれるところである。

E. 結論

子宮肉腫に対する標準的化学療法は現時点では確立されていないといった状況である。予後不良である子宮肉腫の治療成績の向上を目指すためには、しっかりと計画された臨床試験を遂行することが大切であると思われる。特に症例数の少ない子宮肉腫では単施設では信頼できるデータにはなりにくいので、多施設共同試験での臨床試験が必要である。

F. 健康危惧情報

特になし

G. 研究結果

学会発表

論文発表

厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)

分担 研究報告書

「子宮肉腫に対する標準的治療法の確立に関する研究」班 (主任研究者：竹内 聡)

分担研究者：京都第二赤十字病院 産婦人科 藤田宏行

A. 研究目的

治療法が確立されておらず予後不良の子宮肉腫に対して、多施設共同で臨床試験を行い予後改善をはかる。

B. 研究方法

術前診断が困難なことが多いが、生検で肉腫と診断された症例や画像で疑われる症例で患者の同意を得たうえで、子宮肉腫の生物学的特性を明らかにするための基礎的研究材料として検体を採取する。再発・転移症例に対しては、化学療法として有効なレジメンをレビューし新規抗癌剤も含めた臨床試験の実施を検討する。

C. 研究結果

子宮肉腫の病理学的診断について：全子宮悪性腫瘍の約2%の発生頻度とされている癌肉腫は、生物学的に内膜癌に近い性格を有しており低分化型内膜癌と組織学的に鑑別が難しいケースもある。全子宮悪性腫瘍の約1%の発生頻度とされている平滑筋肉腫は、術前診断が難しく手術摘出後に診断されることが多く、悪性度の低い境界型との鑑別に慎重を要するケースもあるが、増殖・進展が速く急速な臨床経過をとり治療後の再発・転移例が多い。

子宮肉腫に対する化学療法について：発生頻度がまれなため無作為比較試験の報告は少ないが、癌肉腫に対しては文献検索によるレビューの結果、cisplatin(CDDP),

ifosfamide (IFM)の奏効率が高く、補助化学療法の有用性も報告されている。平滑筋肉腫に対しては adriamycin(ADM)の奏効率が高いと報告されているが20%前後であり、

多剤併用療法が有効とのエビデンスはなく、化学療法により生存期間の有意な延長は認められず、補助化学療法の有用性も明らかでない。

D. 考察

子宮肉腫の施設当たりの症例数は多いところでも年間数例であり、病理学的診断精度を上げ、予後を改善するための化学療法の有用性を評価するためには多施設共同の臨床試験が必要である。

厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)

分担 研究報告書

研究課題: 子宮肉腫に対する標準的治療法の確立に関する研究

課題番号: (H14-効果(がん)-041)

分担研究者: (所属施設) 兵庫医科大学産科婦人科学教室

: (氏名) 小笠原利忠

1 本年度の研究成果

A 研究目的

子宮肉腫は術前診断はもとより、摘出標本の病理組織にても確定診断が困難なものである。分担研究として本年度は子宮原発の非上皮性腫瘍に対し、組織学的に確定診断を試みた。

B 研究方法

当科にて手術を行った子宮原発非上皮性腫瘍のうち、形態的に明らかな良性所見を逸脱するもの 50 例を対象とした。腫瘍部のホルマリン固定・パラフィンブロックを用い、H-E染色を中心に免疫組織染色をも追加し、悪性非上皮性腫瘍の形態学的特長を検討し、明らかな子宮肉腫と診断したものを臨床データと共に多施設共同研究に用いた。

C 結果

平滑筋肉腫に関して、核分裂数 10 個/HPF 以上、凝固壊死の存在、明らかな破壊性浸潤が認められるものを悪性腫瘍と診断し、10 例を登録した。癌肉腫に関して、上皮性成分の構造異型・核異型・破壊性浸潤、隣接する非上皮性成分(同所・異所性成分)の細胞異型・核分裂数(5 個/HPF 以上)・既存組織への破壊性浸潤の存在するもの 5 例を登録した。子宮内膜間質肉腫に関して、上皮性悪性

成分を含まず、小型円形～類円形の腫瘍細胞及び微小血管の増殖、明らかな脈管内浸潤を伴うもの、3 例を登録した。50 例中上記 3 疾患以外には、degenerated leiomyoma, bizarre leiomyoma, cellular leiomyoma, adenomyomatous polype, などが含まれていた。

D 考案

子宮原発肉腫の形態学的な診断には、核分裂数、凝固壊死、既存組織への破壊性浸潤像が重要であり、低分化で多形性を伴うものは診断に注意が必要である。又これらの研究は病理検体を主とし個人の同定は不可能であり、患者に不利益をもたらすことは無いと考えられた。

2 研究発表(効果的医療技術の確立推進研究事業の研究成果に関するもの)

1. Takeuchi S., Terai Y., Ogasawara T., Toyoda S., Suzuki A., Fujita H., Yano J., Hamana S., Kim T: Present Review of Management for Uterine Sarcoma, Int. Gynecol Cancer, proceedings, 9th Biennial Meeting of the IGCS, 221-225
2. 豊田進司, 竹内 聡, 寺井義人, 小笠原利忠, 山辺晋吾, 永野忠義, 中山理 本山 寛 矢野樹理, 藤田

宏行, 菱田克己, 広瀬敏行 過去 10
年間に子宮肉腫の治療法は進歩した
か? Retrospective study of uterine
sarcoma, 日癌治 PS69-4 (抄録)

厚生科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

研究課題名 (課題番号):

子宮肉腫に対する臨床病理学的検討

分担研究者 : 国立霞ヶ浦病院 院長 西田正人

研究要旨: 子宮肉腫の臨床病理学的検討を所属施設(13施設)ならびに Kansai Clinical Oncology Group (KCOG)施設 10施設における過去 10年間に於ける retrospective study を行った。結果、予後因子を規定する病理学的因子として、最大腫瘍径(すなわち、進行期)、転移の有無、腫瘍細胞の Mitotic Index、などが考えられた。臨床的予後因子としては、進行期 2 期以上の、子宮平滑筋肉腫治療においては、白金製剤を含む化学療法は、そうでないもの(主として CyVADIC)に比して無病生存率が低いことが判明した。また、術後補助化学療法は、子宮平滑筋肉腫症例に対しては無病生存率を延長することが示された。今後、prospective study を行う必要があると考えられた。

緒言

本研究は、子宮肉腫の標準治療作成のための臨床研究であり、同時に基礎研究に裏打ちされ、その結果をフィードバックするトランスレーショナルリサーチの性質を併せ持つ多年度研究である。

A. 研究目的

診断が困難で治療法が確立していない子宮肉腫に対して、本研究班施設ならびに、NPO 関西臨床癌グループ(Kansai Clinical Oncology Group: KCOG)施設併せ 20 施設の過去 10 年間の検討で 191 例の子宮肉腫症例が集積された。本研究を基盤に臨床研究を立ち上げ、その結果を速やかに患者にフィードバックすることを今回の目的とした。

B. 研究方法 各施設の子宮肉腫症例を集積、病理標本をセンターパソロジー方式で蒐集、診断を確立したのち、retrospective study として予後因子につき検討した。倫理面への配慮としては、文書による説明・同意はもちろんのこと、同意撤回における患者の不利益はないと考える。

C. 研究結果

基礎研究結果

予後因子として、検討されたもののうち、肺転移無例 (relative risk:RR=0.766, 95%CI: 0.049-0.372, p=0.0001)、進行期早期のもの (RR=1.12, 95%CI: 1.023-1.227, p=0.0007)、核分裂像の少ないもの (mitotic index 1 あたり: RR=1.027, 95%CI:1.009-1.045, p=0.0028)、腫瘍最大径の小さいもの (cm あたり; RR=1.024, 95%CI:1.023-1.227, p=0.0176) が有意に予後が良いことが判明した。

臨床研究

- ① 子宮肉腫 191 例、評価可能 183 例 (子宮内膜間質肉腫:ESS 27 例、子宮平滑筋肉腫:LMS 71 例、癌肉腫:CS 85 例) の検討では、それぞれの無再発期間中央値 (mTTP) はそれぞれ、18.4, 11.7, 10.2 ヶ月、全生存期間中央値 (mOST) は、それぞれ 22.3, 18.6, 18.5 ヶ月であった。
- ② 手術療法による検討では、長期生存

例はすべて、進行期の早い残存腫瘍無し例であり、単純子宮全摘か、広範性子宮全摘かによる差異は、CS 症例で広範性子宮全摘の方が全生存率が良好な傾向であった ($P=0.30$, Mantel-Cox)。

③ 化学療法別による検討では、CyVADIC 療法、非 CyVADIC 療法間で生存率に有意差はなく、Pt based レジメンと non-Pt レジメンでは、平滑筋肉腫において、進行期 2 期以上のもので、non-Pt レジメンで有意に良好な無病生存率を認めた (RR:0.92, 95%CI:0.01-0.92, $p=0.050$)。また、補助化学療法の有無において、補助化学療法施行群が LMS において、有意に良好な 50% 無病生存時間 (4.6 vs 14.8 ヶ月, $P<0.05$) を示した。

D. 結論および考察 施行された化学療法は 20 種類以上であり、標準的治療がないことを示唆していた。子宮平滑筋肉腫において、進行例では、non-platinum レジメンの有用性が示され、術後補助化学療法が、無再発期間延長に寄与することが示された。以上より、手術後の補助化学療法の有用性の検討を prospective study で行うこととした。すなわち、平成 15 年度には、施設間で完全手術症例に対し、術後化学療法行わない群、術後化学療法として ifosphamide-doxorubicin の多剤併用化学療法を行う群とに施設単位で分け、open study 形式で行うこととした。これらは、本研究施設以外での CyVADIC 治療群とのあいだで、3 群比較を行うことが可能であると考えられる。

E. 健康危害情報 なし

F. 知的財産権関連 特になし

G. 発表論文

1. Takeuchi S., Terai Y., Ogasawara T., Toyoda S., Suzuki A., Fujita H., Yano J., Hamana S., Kim T: Present Review of Management for Uterine Sarcoma, Int. Gynecol Cancer, proceedings, 9th Biennial Meeting of the IGCS, 221-225
2. 豊田進司, 竹内 聡, 寺井義人, 小笠原利忠, 山辺晋吾, 永野忠義, 中山理 本山 覚 矢野樹理, 藤田宏行, 菱田克己, 広瀬敏行 過去 10 年間に子宮肉腫の治療法は進歩したか? Retrospective study of uterine sarcoma, 日癌治 PS69-4 (抄録)

平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
「子宮肉腫に対する標準的治療法の確立に関する研究」班（班長：国立神戸病院、竹内聡）

分担研究報告書

「腫瘍の薬剤耐性に関する基礎的研究」

分担研究者：喜多恒和（防衛医科大学校産婦人科）
研究協力者：菊池義公（防衛医科大学校産婦人科）
工藤一弥（防衛医科大学校産婦人科）
高野政志（防衛医科大学校産婦人科）
藤井和之（防衛医科大学校産婦人科）
斎藤恵子（防衛医科大学校産婦人科）
岡本三四郎（防衛医科大学校産婦人科）
平田純子（防衛医科大学校産婦人科）
津田 均（防衛医科大学校病理学第二）

研究要旨

子宮肉腫は子宮悪性腫瘍の約 3%と稀な腫瘍であるが、腫瘍摘出後の再発例や不完全摘出例に対する治療法は確立されておらず、それらの予後は極めて不良である。婦人科悪性腫瘍では絨毛癌をはじめ、卵巣癌や子宮頸癌などにおいて化学療法の有効性が報告され、ある程度確立されたレジメンが存在するが、子宮肉腫に対しては未だ有効な化学療法は確立されていない。そこでわれわれは子宮肉腫に対する有効な化学療法の確立を目的として、子宮肉腫の培養細胞株や患者からの摘出組織を用いて、種々の抗癌剤に対する薬剤感受性を検討し、増殖や薬剤耐性に関与する因子の同定を蛋白および遺伝子レベルにおいて検討することを計画した。初年度研究として、候補となる抗癌剤の選定のため、臨床的に文献および当科において試みられた化学療法の奏効度をレトロスペクティブに検討した。さらに数種の子宮肉腫培養細胞株について、それらの細胞の生物学的性状解析を試みた。当科において子宮癌肉腫 17 例、子宮平滑筋肉腫 3 例、子宮内膜間質肉腫 1 例、子宮横紋筋肉腫 1 例、子宮脂肪肉腫 1 例の計 23 例が初回手術を施行され、22 例において術後化学療法が施行された。CAP 療法に 3 例、TJ 療法と CYVADIC 療法に各 1 例が有効であった。子宮肉腫に対しては、アルキル化剤、ドキソルビン、タキサン製剤などが有効な薬剤として候補に上げられた。アラキドン酸をプロスタグランジンへと変換する酵素で、いくつかの固形腫瘍において増殖・浸潤及び転移に関与していることが報告されている cyclooxygenase-2 (COX-2) は、用いた子宮肉腫細胞株の全てにおいて検出された。しかし COX-2 の検出レベルは、薬剤耐性の卵巣癌細胞株や化学療法に比較的難治性の子宮体癌細胞株と同様に低く、子宮肉腫患者の抗癌剤耐性との関連性が示唆された。

今後候補抗癌剤の単独あるいは併用における子宮肉腫細胞の感受性を検討し、同時に薬剤感受性や耐性にかかわる蛋白や遺伝子の同定による裏づけにより、適切な化学療法の確立を目指す。

A. 研究目的

婦人科悪性腫瘍では絨毛癌をはじめ、卵巣癌や子宮頸癌などにおいて化学療法の有効性が報告され、ある程度確立されたレジメンが存在するが、子宮肉腫に対しては未だ有効な化学療法は確立されていない。子宮肉腫は子宮悪性腫瘍の約 3%と稀な腫瘍であるが、腫瘍摘出後の再発例や不完全摘出例の予後は極めて不良である。そこでわれわれはレトロスペクティブに子宮肉腫患者に対する化学療法の有効性を検討し、*in vitro* においては子宮肉腫由来培養細胞の性状を解析と抗癌剤感受性因子の検索を行うことにより、子宮肉腫に対する有効な化学療法を確立することを目的とした。

B. 研究方法

I. 子宮肉腫患者に対する化学療法の有効性のレトロスペクティブな検討

当科において初回手術を施行し、術後化学療法を行った 23 例の子宮肉腫患者について、化学療法のレジメンと奏効度をレトロスペクティブに解析し、子宮肉腫に対する有効な抗癌剤を検討した。

II. 子宮肉腫細胞株を用いた抗癌剤耐性に関する基礎的検討

1. 7 種の子宮肉腫細胞株の集積とその性状解析

SKN: ヒト子宮平滑筋肉腫由来細胞株、ヒューマンサイエンス研究資源銀行より購入。

JHUCS-1: ヒト子宮癌肉腫由来細胞株、理化学研究所細胞開発銀行より購入。

ECS-1, ECS-2: ヒト子宮癌肉腫由来細胞株、愛知医大産婦人科宇田川康博教授より供与。

MES-SA, MES-SA/Dx5, MES-SA/MX2: ヒト低分化型子宮肉腫由来細胞株、American Type

Culture Collection より購入。

上記 7 種のヒト子宮肉腫由来細胞株の細胞生物学的特性は供与者、データベースおよび文献から得た。

2. 薬剤感受性の評価

代表的抗癌剤に対するヒト子宮肉腫細胞株の反応性を知るため、ヒト子宮内膜癌由来 Ishikawa 株、ヒト卵巣癌由来株 KP28 とその亜株を対照として、MTT assay による IC50 値を測定する。子宮肉腫に対する従来の化学療法に含まれる薬剤を A 群 (IFM, ADM, DDP, VCR, DTIC など)、効果が期待される新規薬剤を B 群 (PTX, TXT, GEM, CPT-11, 分子標的薬など) として、各細胞株において有効な薬剤候補を複数得る。

3. 多剤併用化学療法の検討

上記 2. で得られた結果をもとに、複数の薬剤を sequential に接触させ、薬剤感受性を Median-effect analysis による Combination Index (CI) として評価し、相乗的效果を示す薬剤組み合わせを探り、各細胞株ごとにもっとも有効な投与方法を探る。

4. 化学療法感受性および耐性に関わる因子の検討

アラキドン酸をプロスタグランジンへと変換する酵素である cyclooxygenase (COX) が多くの注目を集めている。COX1 は多くの組織で恒常的に存在しているが、COX2 はサイトカインなどで誘導され、癌化に関連があるといわれている。また COX2 はいくつかの固形腫瘍において増殖・浸潤及び転移に関与していることも報告されている。そこで、ヒト子宮肉腫細胞株、ヒト卵巣癌細胞株および子宮体癌細胞株における COX-2 蛋

白量の測定し、抗癌剤感受性との関連性を検討した。

さらに子宮肉腫培養細胞株を用いて免疫組織染色法や cDNA microarray 法により Apoptosis 因子 (p53、p21、bax、bcl-2、mdm-2 など)、解毒因子 (GSH、GST- π 、 γ -GCS、MT など)、その他の薬剤耐性因子 (MDR、MRP、EGFR、HER-2/neu など) を検出する。同様に培養細胞に各種抗癌剤を接触させた場合の上記因子の発現の経時的变化を観察する。

5. 子宮肉腫に対する化学療法に含まれる候補抗癌剤の推奨

子宮肉腫細胞株を用いた薬剤感受性試験および薬剤感受性因子の検討から、臨床応用に推奨される抗癌剤あるいはその組み合わせを決定する。

(倫理面への配慮)

子宮肉腫患者への化学療法の実施の際には、事前に病名や化学療法の内容などに関してインフォームド・コンセントが得られており、レトロスペクティブな患者情報の解析に関しても問題はない。

C. 研究結果

I. 子宮肉腫患者に対する化学療法の有効性のレトロスペクティブな検討

当科において子宮癌肉腫 17 例、子宮平滑筋肉腫 3 例、子宮内膜間質肉腫 1 例、子宮横紋筋肉腫 1 例、子宮脂肪肉腫 1 例の計 23 例が初回手術を施行され、22 例において術後化学療法が施行された。CAP 療法に 3 例、TJ 療法と CYVADIC 療法に各 1 例が有効であった。子宮肉腫に対しては、これらの多剤併用化学療法に含まれるアルキル化剤、ドキソルビシン、プラチナ製剤、タキサン

製剤およびダカルバジンなどが有効な薬剤として候補に上げられた。

II. 子宮肉腫細胞株を用いた抗癌剤耐性に関する基礎的検討

1. 子宮肉腫細胞株の集積とその細胞生物学的性状解析

SKN: ヒト子宮平滑筋肉腫由来細胞株。線維芽細胞様の形態を呈し、PAS 染色陽性である。

JHUCS-1: ヒト子宮癌肉腫由来細胞株。上皮性細胞様形態を呈す。

ECS-1、ECS-2: ヒト子宮癌肉腫由来細胞株。ECS-1 は線維芽細胞様形態を呈し、細胞ケラチン染色陰性である。一方 ECS-2 は上皮細胞様形態を呈し、ケラチン染色陽性で、細胞増殖は EGF で促進され、MPA で抑制される。

MES-SA、MES-SA/Dx5、MES-SA/MX2: ヒト低分化型子宮肉腫由来細胞株。線維芽細胞様形態を呈し、ドキソルビシン、マイトマイシンC、アクチノマイシンD、ブレオマイシンおよびパクリタキセルに感受性を示すものの、ダカルバジンやシスプラチンには耐性である。

2. 薬剤感受性の評価

ヒト子宮肉腫細胞株の各種抗癌剤に対する感受性 (IC50) の測定とヒト子宮内膜癌由来細胞株やヒト卵巣癌由来細胞株との比較は現在検討中である。

3. 多剤併用化学療法の検討

in vitro における多剤併用化学療法の有効性に関する検討は上記 2. の結果が得られたのち行う予定である。

4. 化学療法感受性および耐性に関わる因子の検討

さらに子宮肉腫培養細胞株を用いて免疫組織染色法や cDNA microarray 法により Apoptosis 因子 (p53, p21, bax, bcl-2, mdm-2 など)、解毒因子 (GSH, GST- π , γ -GCS, MT など)、その他の薬剤耐性因子 (MDR, MRP, EGFR, HER-2/neu など) を検出する。同様に培養細胞に各種抗癌剤を接触させた場合の上記因子の発現の経時的变化を観察する。(検討中)

5. 子宮肉腫に対する化学療法に含まれる候補抗癌剤の推奨

子宮肉腫細胞株を用いた薬剤感受性試験および薬剤感受性因子の検討から、臨床応用に推奨される抗癌剤あるいはその組み合わせを決定する。(検討中)

D. 考察 当科において経験した 22 例中 CAP 療法に 3 例、TJ 療法と CYVADIC 療法に各 1 例が有効であった。これらの多剤併用化学療法に含まれるアルキル化剤、ドキソルビシン、プラチナ製剤、タキサン製剤およびダカルバジンなどが有効と考えられ、細胞株で検討したところ、株種によっては、有効とされるダカルバジンに耐性を示すものが合った。

ドキソルビシン、マイトマイシンC、アクチノマイシンD、ブレオマイシンおよびパクリタキセルに感受性を示すものの、シスプラチンには耐性であることが後方視的検討によっても臨床的に認められているが、細胞株においても同様の結果が示された。

E. 結論 尚、検討中のところが多いが本研究は、新規症例を順次検討できるシステ

ムが完成しているため、いわゆるテーラーメイド医療の一翼をになう可能性が有る。本年度中には、分子生物学的にも、抗がん剤耐性機序が検討された結果が明らかになると予想される。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

論文発表

1. Khew-Voon Chin, Weng-Lang Yang, Roald Ravatn, Tsunekazu Kita, Elena Reitman, David Vettori, Mary Ellen Cvijic, Michael Shin and Lisa Iacono: Reinventing the wheel of cyclic AMP. Novel mechanisms of camp signaling. Ann. N. Y. Acad. Sci., 968: 49-64, 2002

2. Kanamori Y, Kigawa J, Itamochi H, Sultana H, Suzuki M, Ohwada M, Kamura T, Sugiyama T, Kikuchi Y, Kita T, Fujiwara K, Terakawa N: PTEN expression is associated with prognosis for patients with advanced endometrial carcinoma undergoing postoperative chemotherapy. Int. J. Cancer, 100: 686-689, 2002

3. Takano M, Kikuchi Y, Kita T, Suzuki M, Ohwada M, Yamamoto T, Yamamoto K, Inoue H, Shimizu K: Phase I and pharmacological study of single paclitaxel administered weekly for heavily pre-treated patients with epithelial ovarian cancer. Anticancer

Research, 22: 1833-1838, 2002

4. Goto T, Kikuchi Y, Takano M, Kita T, Ogata S, Aida S, Anzai M: An extremely rare case of adenoma malignum with large cystic tumor which resulted in urinary obstruction. Gynecologic Oncology, 84: 339-343, 2002

5. 佐々木直樹、古谷健一、村上充剛、松田秀雄、川上裕一、斎藤恵子、喜多恒和、菊池義公、笹秀典、永田一郎: 子宮筋腫を含む骨盤内腫瘍に対する針生検の臨床的検討. 子宮筋層病変生検研究会誌 2: 6-7, 2002

6. 高野政志、喜多恒和、後藤友子、佐々木直樹、斎藤恵子、川上裕一、松田秀雄、戸出健彦、菊池義公: プラチナ製剤耐性上皮性卵巣癌に対するパクリタキセルの効果—個別化の可能性および生命予後改善への寄与—. 第15回関越UFT研究会講演集 50-59, 2002

7. 笹秀典、喜多恒和、菊池義公、山内一弘: 卵巣癌の細胞診—腹水細胞診と化学療法による変化. 産婦人科治療 85:67-70, 2002

8. 喜多恒和 前治療後の上皮性卵巣がんに対するパクリタキセル単剤 weekly 投与の最大許容量と推奨量. Focus on Chemotherapy Gynecologic Cancer, January 12, Bangkok, Thailand, p7, Excerpta Medica Japan/Elsevier science, 2002

9. 高野政志、後藤友子、喜多恒和、菊池義公: 子宮体癌の Adjuvant therapy—化学療法と放射線療法の比較—. 日本婦人科腫瘍学会雑誌 20: 246-251, 2002

10. 喜多恒和: Bleomycin を用いない子宮頸癌に対する化学療法—薬剤性肺障害を回避できるレジメンの必要性. 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構化療ニュース 11: 3-4, 2002

11. 工藤一弥、喜多恒和、菊池義公: cDNA マイクロアレイを用いたドキシソルビン耐性関連遺伝子発現プロファイルの解析. 臨床病理(Suppl) 19: 194-201, 2002

学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得

特になし。

実用新案登録

特になし。

その他

特になし。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

著者氏名	タイトル	書籍 編集者	書籍	出版社	出版地	出版年	ページ
Satoshi Takeuchi	Present review of management for uterine sarcoma	Jung-Eun Mok, Michael A. Quinn, Sung-Eun Mamkong, Young-Tak Kim	9 th Biennial meeting of the International Gynecologic Cancer Society	Monduzzi Editore	Bologna, Italy	2002	221-225

20020523

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので
P94「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください