

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

進行卵巢癌におけるセカンド、サードラインとしての
ウィークリーパクリタキセルの意義

分担研究者 菊池 義公 防衛医科大学校 産科婦人科学講座・教授

研究要旨

我々はすでにタキソールの単独 weekly 投与が前治療のある卵巢癌患者において少ない薬物有害作用をもってかなりの抗腫瘍効果を示すことを報告してきた。そしてタキソールの weekly 投与は 3 週間隔投与に比して血管新生抑制作用が強いことが推定されている。そこで我々はタキソールの weekly 投与と 3 週間隔投与の抗腫瘍効果及び血管新生抑制作用について検討した。80 mg/m²の weekly taxol の抗腫瘍効果については 39 名の再発・再燃卵巢癌において調べたところ 37 名のうち 5 名で完全寛解が得られ、12 名で部分寛解が得られ、奏効率は 45.9%であった。同様にヌードマウスを用いた実験でもパクリタキセル耐性卵巢癌株を移植したヌードマウスにおいても tri-weekly ではなく weekly taxol において強い抗腫瘍効果が見られた。そこで我々は 10 名の再発・再燃卵巢癌患者の治療前と治療後 3 週目の血清 VEGF と IL-8 レベルを比較した。治療前の VEGF 血清レベルは 3 週間隔投与でも週投与でも有意差はなかったが、治療後 3 週目では 3 週間隔投与群で 382.1 pg/ml、週投与群で 204.5 pg/ml と有意に週投与群で低かった。一方、IL-8 レベルは治療前では 3 週間隔投与群と週投与群との間に有意差はなかったが、治療後 3 週間目では週投与群で有意に低値を示した。

以上の結果からタキソールの週投与は再発・再燃卵巢癌患者に対して有意な抗腫瘍効果を示すばかりでなく抗血管新生作用も示すことから、第 2、3 の化学療法として有用であることを示している。

A. 研究目的

本研究の目的は標準治療に反応しないかまたは反応しても再発する卵巢癌に対する治療法として weekly taxol の有効性を再確認し、その機序を解明することにある。

B. 研究方法

前治療のある卵巢癌患者において weekly taxol の奏効率が 45.9%とかなり

高い反応性が得られたことからヌードマウスモデルを用いた実験を計画した。タキソールに感受性のある卵巢癌細胞株由来の KF28 細胞をヌードマウスに移植し 1 週目より週 1 回 3 mg/kg のタキソールを投与した群、3 週ごとに 9 mg/kg のタキソールを投与した群、無投与対照群とにわけ、毎週カリパーで腫瘍径の長径、短径を測定した。同様に KF28 よりタキソール耐性を誘導した KF28TX をヌード

マウスに移植してタキソール毎週投与群、3週間隔投与群、無投与対照群とで腫瘍径を測定した。さらに再発・再燃卵巣癌患者の化学療法前と化学療法後3週目の血清VEGF及びIL-8をELISA法により測定した。統計学的解析はCox-mantel及びChi-square testを用いて行なわれた。

(倫理面への配慮)

この研究を始める前にIRBの承認を得た。患者にはこの研究の目的と意義について十分に説明した上で書面によるインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

1999年4月から2000年9月までにweekly taxolの投与が行なわれた。39人の前治療のある再発・再燃卵巣癌39人のうち評価可能病変のある37名のうち5名の患者(13.5%)はCRを示し、12名(32.4%)がPRであった。総奏効率は45.9%と高い奏効率が得られた。そこで卵巣癌由来細胞株KF28とそのタキソール耐性誘導株KF28TXをヌードマウスに移植後1週目より無投与対照群、9mg/kg/tri-week群、3mg/kg/week群とに分け、腫瘍増殖に及ぼす効果を検討した。ヌードマウスに移植したKF28卵巣癌細胞株及びタキソール耐性KF28TX細胞株の腫瘍増殖は3mg/kg/weekのタキソール投与した群で有意に腫瘍増殖が抑制された。しかしtri-weekly投与では無投与対照群の腫瘍増殖曲線と比べても有意差は認められなかった。

そこでタキソールのweekly投与の有効性の機序を探る目的で再発・再燃卵巣癌患者へのweekly投与例10名、tri-weekly投与例10名の治療前及び治療後3週目の血清中VEGF及びIL-8レベルを測定した。治療前のVEGFレベルはtri-weekly群で 498.6 ± 223.1 pg/ml, weekly群で 510.3 ± 216.5 pg/mlと両群で差は認められなかった。

治療後3週目ではtri-weekly群で 382.1 ± 260.7 pg/mlと治療前に比べると低下しているが、有意差はなかった。一方weekly投与群では治療後3週目で 291.7 ± 204.5 pg/mlと治療前にも比べて大幅に低下しており、tri-weekly群と比べても有意な低下を認めた。IL-8レベルをみると、治療前のIL-8はtri-weekly群で10例中1例で測定感度以下であり、weekly群で2例で測定感度以下であったが、治療後3週目ではtri-weekly群で10例中5例が測定感度以下となり、治療前に比べて有意差($p < 0.05$)を認めた。Weekly投与群では治療後3週目で10例中7例が測定感度以下となり、治療前と比べて $P < 0.01$ と有意差を認めた。測定感度以下の症例を除いた血清中IL-8レベルを比較すると治療前ではtri-weekly群で 14.8 ± 12.5 pg/ml, weekly群で 14.4 ± 13.5 pg/mlと有意差は認めなかった。治療後3週目ではtri-weekly群で 15.1 ± 17.8 pg/mlであり、治療前レベルと有意差はなかった。Weekly投与群では治療後3週目で 9.6 ± 7.5 pg/mlと大幅に低下しており、weekly投与群においてantiangiogenesis作用を強く受けていることが示唆された。

D. 考察

再発・再燃卵巣癌の治療は治癒が困難であるので挑戦的な課題である。初回に反応を示した患者の大部分は再発・再燃時には化学療法に抵抗性であり、究極的には癌で死亡する。従ってこのようなsalvage settingにおける治療の一次的な目的は寛解期間を延長し、QOLを維持することにある。シスプラチン耐性卵巣癌の治療においてタキソールの導入が過去10年間で大きな改善をもたらしたものの一つである。タキソールは細胞周期特異性があり、in vitroの実験からタキソールとの接触時間が殺細胞作用に重要であることが示されてきた。P-glycoproteinを

介したタキソール耐性はタキソールとの接触時間を3時間から96時間に延長することで有意に感受性を上げることができる。タキソールの weekly 投与は持続投与と似た効果を引き出す事ができ、しかも血液毒性を最小に抑える利点がある。我々は weekly taxol の phase I study において 80 mg/m² の weekly taxol が最大耐容量(MTD)であることを報告した。そして weekly taxol 80 mg/m² による phase II study を行ない、45.9%の奏効率を得た。そこで我々は weekly taxol の効果をさらに確認するため、卵巣癌由来細胞株 KF28 及びそのタキソール耐性誘導細胞株 KF28TX をヌードマウスに移植して 1 週目より無投与対照群、9 mg/kg/tri-week 群と 3 mg/kg/week 群とで腫瘍増殖曲線を比較したところ、tri-weekly 投与群では無投与対照群との間で腫瘍増殖曲線に有意差はなく、weekly 投与群のみでタキソール感受性株のみでなくタキソール耐性株でも有意な増殖抑制効果が認められた。このことは low dose のタキソールを頻回投与することがタキソールのもっている抗血管新生作用を誘導しているものと考えられる。そこで再発・再燃卵巣癌患者の血清 VEGF 及び IL-8 レベルを tri-weekly taxol 及び weekly taxol 治療前後で測定した。VEGF は weekly taxol 投与後 3 週目で有意に低下したが、tri-weekly 投与後 3 週目では VEGF の低下はみられたが、有意ではなかった。同様に IL-8 レベルも weekly taxol 投与により大幅な低下が認められたが、tri-weekly 投与では IL-8 レベルの低下は認められなかった。これらの事実はタキソールの 3 週間投与では血管内皮細胞のタキソールによるダメージから 3 週間で回復してしまうが、少量反復投与によって血管内皮細胞のダメージが持続する結果、weekly taxol 投与によって抗血管新生作用が誘導され、抗腫瘍作用も増強されるものと思われる。

E. 結論

Weekly taxol は前治療のある再発・再燃卵巣癌のセカンドまたはサードラインとして有効であることを示した。またこの効果はタキソール耐性細胞にも発揮され、その機序は血管新生の持続的抑制によるものと考えられた。

F. 健康危害情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto K, Oogi S, Inoue H, Kudoh K, Kita T, Kikuchi Y: Chronic administration of single weekly paclitaxel in heavily pretreated ovarian cancer patients. *Current Medicinal Chemistry* 11: 425-428, 2004.
2. Kita T, Kikuchi Y, Takano M, Suzuki M, Oowada M, Konno R, Yamamoto K, Inoue H, Seto H, Yamamoto T, Shimizu K: The effect of single weekly paclitaxel in heavily pretreated patients with recurrent or persistent advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 92: 813-818, 2004.
3. Takano M, Fujii K, Kita T, Kikuchi Y, Uchida K: Amplicon profiling reveals cytoplasmic overexpression of MUC1 protein as an indicator of resistance to platinum-based chemotherapy in patients with ovarian cancers. *Oncol Rep* 12: 1177-1182, 2004.
4. Kikuchi Y, Kita T, Takano M, Kudoh K, Yamamoto K.: The current treatment options in the management of ovarian cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (in press.)

2. 学会発表
省略

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)

分担研究報告書

進行卵巣がんの集学的治療に関する研究

分担研究者 葛谷 和夫 愛知県がんセンター病院副院長兼婦人科部長

研究要旨

進行卵巣癌の正診率向上の目的で、卵巣癌における子宮頸部細胞診・子宮内膜細胞診の陽性頻度と、これらに關与する臨床的・病理学的因子を檢討した。対象とした 185 例中、4.3%で頸部細胞診陽性、16.8%が内膜細胞診陽性で、陽性例の約 90%が FIGO III 期以降、約 87%が pT3、約 80%の組織型が漿液性腺癌であった。頸部細胞診陽性例の 87.5%は内膜細胞診も陽性で、頸部細胞診陽性例と内膜細胞診陽性例は、全例腹水細胞診又は腹腔洗淨細胞診が陽性であった。子宮頸部細胞診・子宮内膜細胞診の陽性症例では進行卵巣癌の可能性を考慮すべきと考えられた。

A. 研究目的

卵巣は腹腔内臓器であり生検等の部分的な組織採取が困難であるため、卵巣腫瘍の良性・悪性を鑑別するには、最終的な腹腔鏡や開腹手術等の侵襲を伴う作業が不可避である。また腫瘍が腹腔内に蔓延した進行症例でも、消化器等他臓器原発の悪性腫瘍との鑑別のために、病理検査検体採取の目的で開腹手術が行われる場合も多い。近年、画像診断や腫瘍マーカー、腹水細胞診等の諸検査は非常に進歩しており、診断技術は格段に向上したが、卵巣癌の臨床診断は今もって難しいと言わざるを得ない。

最近当院では、卵巣癌を子宮頸部腺癌と臨床診断した症例を 2 例経験した。共に漿液性腺癌であるが卵巣腫大は 3cm 程度、画像診断上の腹水貯留もごく少量で、子宮頸部組織検査では確定的な診断が得られなかった。しかし子宮頸部細胞診が陽性であることから子宮頸部腺癌を疑い治療を開始、開腹手術により卵巣癌の確定診断が得られた。この 2 例に共通しているのは、卵巣腫大という卵巣癌を疑う

のに特徴的な臨床所見がないこと、そして子宮頸部細胞診が陽性、である。

卵巣腫大を認めない卵巣癌は、「正常大卵巣癌」とか「腹膜癌」とか区別され報告されており、当院の検討でも卵巣癌の 18.9%は卵巣腫大が 5cm 未満である。しかし卵巣癌と子宮頸部細胞診の関連を示した報告は少ない。そこで今回は、卵巣癌における子宮頸部細胞診と子宮内膜細胞診の陽性頻度を検討した。

B. 研究方法

1991 年 1 月から 2003 年 12 月に当院で治療した卵巣癌症例中、診断時の子宮頸部細胞診と内膜細胞診両方の結果が確認でき、かつ肉眼的・画像的に明らかな子宮病変のなかった症例を対象とし、これらの臨床的・病理学的因子と子宮頸部・内膜細胞診との関連を検討した。

対象者本人に対しては、プライバシーを保護することを前提に、臨床・病理学的因子や予後等を以後の医学研究の目的での使用することを、治療前に説明し承諾を得た。

C. 研究結果

対象期間に当院で治療した卵巢癌症例は409例で、この中で子宮頸部細胞診を施行した症例が274例(67.0%)、子宮内膜細胞診を施行した症例は205例(50.1%)であった。内、子宮頸部・内膜細胞診両方を施行した症例は185例(45.2%)で、以後この185例を対象として検討した。

対象症例の背景を表1に示す。対象症例の年齢は平均55.7歳(範囲28-81歳)、44例が病理診断以前に化学療法を開始していた。組織型は漿液性腺癌が76例、類内膜腺癌が39例、未分化腺癌が7例、粘液性腺癌が25例、明細胞腺癌が26例、化学療法の修飾等により分類不能であった腺癌が6例、粘液性腺癌と明細胞腺癌の混合型が1例、顆粒膜細胞腫が3例、未分化胚細胞腫が1例、扁平上皮癌が1例であった。

対象症例中8例(4.3%)で子宮頸部細胞診が陽性、31例(16.8%)で子宮内膜細胞診が陽性であった。子宮頸部細胞診陽性8例の平均年齢は61.7歳、子宮内膜細胞診陽性31例の平均年齢は57.0歳、と全体よりやや高齢であった。約90%がFIGO進行期III期以降、87%程度がpT3と多くが進行症例であり、組織型は多くが漿液性腺癌であった。子宮頸部細胞診陽性例中7例は子宮内膜細胞診が陽性で、子宮頸部細胞診陽性で子宮内膜細胞診陰性であった1例は、摘出標本の子宮頸部に高度異型上皮が確認された。子宮頸部細胞診陽性例・子宮内膜細胞診陽性例は、全例で腹水細胞診又は腹腔洗浄細胞診が陽性であった。

臨床的・病理学的因子と子宮頸部細胞診結果との相関を検討したところ、卵巢癌における陽性例が少ないため、相関が統計学的に有意となった因子は認められなかったが、FIGO III-IV期・pT3期といった進行症例で陽性頻度が高かった。子宮内膜細胞診は、FIGO進行期・pT分類・組織型・腫瘍径・腹水量、と有意な

相関を認めた。

ロジスティック回帰分析による多変量解析では、pT分類と組織型が独立して子宮内膜細胞診陽性に関与する因子となった。子宮頸部細胞診陽性は子宮内膜細胞診陽性のみと関与していた。

D. 考察

子宮頸部細胞診は子宮頸癌の早期診断法として認知され、広く行われることで子宮頸癌の予後改善に貢献してきた。そして近年の子宮頸部腺癌の増加により、子宮頸部細胞診は子宮頸癌の診断法としてさらに重要性を増してきている。その中で当院では、卵巢癌を子宮頸部腺癌と臨床診断した症例を2例経験した。明らかな卵巢腫大を認めず子宮頸部細胞診が陽性であったことが、卵巢癌より子宮頸部腺癌を考えた主な原因と考えられ、今回の検討となった。

結果、対象症例中の4.3%で子宮頸部細胞診が陽性、16.8%で子宮内膜細胞診が陽性であった。多変量解析結果が示す様に、腹腔内進行期(pT分類)に従って頻度が増加しており、pT1-2では1.2%であった子宮頸部細胞診の陽性率はpT3では7.7%になり、pT1では1.5%であった子宮内膜細胞診の陽性率はpT2では10.3%に、pT3では29.7%となった。また子宮頸部細胞診陽性例・子宮内膜細胞診陽性例の全例が腹水細胞診または腹腔洗浄細胞診が陽性であったこと、多変量解析で子宮頸部細胞診陽性に対する子宮内膜細胞診陽性の強い関与が示されたことから、腹腔内に蔓延した腫瘍細胞が卵管・子宮内腔を經由して子宮頸部に達していることが示唆された。

多変量解析において、漿液性腺癌・類内膜癌・未分化腺癌が子宮内膜細胞診陽性に独立して関与する因子となった。組織型は進行期と相関することはよく知られており、今回の検討でも漿液性腺癌の75.0%(57/76)、類内膜癌の46.2%(18/39)、未分化腺癌の57.1%(4/7)

がpT3であったのに対し、粘液性腺癌では16.0%(4/25)、明細胞腺癌では11.5%(3/26)を占めるに過ぎない。粘液性腺癌や明細胞腺癌で子宮頸部細胞診・子宮内膜細胞診陽性例が認められないのは、進行症例の頻度が少ないためである可能性が考えられ、今後の検討が必要である。

結論として卵巣癌症例における子宮頸部細胞診陽性率4.3%、子宮内膜細胞診陽性率は16.8%であった。これらは進行症例で頻度が高く、腹腔内進行期(pT分類)pT3では子宮頸部細胞診陽性率が7.7%、子宮内膜細胞診陽性率は29.7%であり、子宮頸部細胞診陽性・子宮内膜細胞診陽性をみた場合には、卵巣癌も鑑別診断に含めるべきと考えられた。また、子宮細胞診陽性例中約90%がFIGO進行期III期以降、87%程度がpT3であり、卵巣癌で子宮頸部細胞診陽性・子宮内膜細胞診陽性をみた場合には、進行症例の可能性が高いと考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kuzuya K.: Chemoradiotherapy for uterine cancer: current status and perspectives. *Int J Clin Oncol* 9: 458-470, 2004.
2. Kodaira T, Kuzuya K., et al.: Long-term clinical outcomes of postoperative pelvic radiotherapy with or without prophylactic paraaortic irradiation for stage I-II cervical carcinoma with positive lymph nodes: retrospective analysis of predictive variables regarding survival and failure patterns. *Am J Clin Oncol* 27(2): 140-148, 2004.
3. Niwa Y, Kuzuya K., et al.: Genetic polymorphisms of p73

G4C14-to-A4T14 at exon 2 and p53 Arg72Pro and the risk of cervical cancer in Japanese. *Cancer Lett* 8; 205(1): 55-60, 2004.

2. 学会発表

1. 葛谷和夫: 卵巣癌における子宮頸部・子宮内膜細胞診の陽性頻度. 第116回東海産婦人科学会. 2004年9月5日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

卵巣癌の腹腔内播種性転移に対する分子標的治療の基礎的研究

分担研究者 小西郁生 信州大学医学部 産科婦人科学教室教授

研究要旨

卵巣癌は婦人科悪性腫瘍のうちで最も予後不良の腫瘍であり、その要因は腹腔内播種性転移という卵巣癌固有の転移様式にある。したがって、患者の予後を改善するためにはこの播種性転移の分子機序を解明し、これを分子標的とする新しい治療法の開発が求められている。そこで、今回、癌細胞の運動・遊走に関与する低分子量 GTP 結合蛋白の RhoA に着目し、その発現を実際の卵巣癌組織や細胞株で検討した。さらに、RhoA 活性化の下で卵巣癌細胞の浸潤能や播種性転移能が増強するか否かを解析した。

上皮性卵巣腫瘍における RhoA 発現は、mRNA、蛋白レベルともに、良性、境界悪性腫瘍に比して、卵巣癌で有意に亢進しており、さらに卵巣癌では原発巣に比し転移巣で亢進していた。また *in vitro* では、卵巣表層上皮細胞に比し、卵巣癌細胞で発現が亢進しており、LPA、HGF 添加による RhoA 発現亢進下で浸潤能が増強した。この浸潤能増強効果は Rho の特異的阻害剤 C3 存在下で抑制された。RhoA 発現ベクターを組み込んだ細胞株では、浸潤能および播種性転移形成能が有意に亢進した。

以上の成績から、RhoA は卵巣癌の腹腔内播種性転移にきわめて重要な役割を果たしていることが示唆され、今後、新しい卵巣癌治療における分子標的候補として有力であると考えられた。今後、RhoA を分子標的とする新しい卵巣癌治療を開発することが急務と考えられる。

A. 研究目的

卵巣癌の予後不良因子である腹腔内播種性転移の分子機序を解析し、治療の標的となりうる分子候補を同定することで、卵巣癌に対する新しい分子標的治療開発の基礎データを得ることを目的とする。

B. 研究方法

癌細胞の遊走や運動に関与するとされる低分子量 GTP 結合蛋白の RhoA に着目し、その mRNA および蛋白レベル発現を実際の上皮性卵巣腫瘍組織（良性、境界悪性、癌）、癌の原発巣と転移巣、および卵巣癌細胞株を用い、RT-PCR 法、

Western-blot 法、免疫組織染色法により検討した。また種々の増殖因子(LPA, HGF)添加で RhoA を活性化した際の卵巣癌細胞の浸潤能変化を検討した。さらに、卵巣癌細胞株に RhoA 発現ベクターを組み込み、RhoA 発現が恒常的に亢進した細胞株を樹立し、この細胞の浸潤能やヌードマウス播種性転移能を解析した。

（倫理面への配慮）

ヒト卵巣癌組織の研究は患者の同意を得て行った。また本研究は大学倫理委員会にて承認されている。

C. 研究結果

卵巣腫瘍における RhoA 発現は、mRNA、蛋白レベルともに、良性、境界悪性腫瘍に比し、卵巣癌で有意に亢進しており、さらに卵巣癌の原発巣に比し転移巣で有意に亢進していた。また in vitro では、卵巣表層上皮細胞に比し、卵巣癌細胞株で RhoA 発現が亢進しており、LPA, HGF 添加による RhoA 発現亢進下で浸潤能が増強した。この浸潤能増強効果は Rho の特異的阻害剤である C3 添加で抑制された。RhoA 発現ベクターを組み込んだ細胞株はコントロールに比し、in vitro 浸潤能およびヌードマウス播種性転移形成能ともに有意に亢進していた。

D. 考察

RhoA は卵巣癌の腹腔内播種性転移にきわめて重要な役割を果たしていることが示唆され、今後、新しい卵巣癌治療における分子標的候補として有力であると考えられる。

E. 結論

RhoA を分子標的とする新しい卵巣癌治療を開発することが急務と考えられた。

F. 健康危害情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 堀内晶子、王 翠菊、今井 努、菊地 範彦、長田亮介、二階堂敏雄、小西郁生：RhoA 発現亢進は卵巣癌の播種性転移に関与する－RhoA 強発現細胞を用いた解析と新しい分子標的治療の可能性－。第 56 回日本産科婦人科学会、2004 年 4 月 13 日、東京。
- 堀内晶子、今井 努、大平哲史、長田亮介、菊地範彦、二階堂敏雄、小西郁生：卵巣癌播種性転移に対する GTP

結合蛋白 RhoA をターゲットとした分子標的治療開発の基礎的研究。第 36 回日本婦人科腫瘍学会シンポジウム、2004 年 7 月 16 日、広島。

- Konishi I: Molecular genetics in ovarian cancer progression. 10th Biennial International Gynecological Cancer Society Meeting, Symposium: The Role of Molecular Genetics. 10,4,2004. Edinburgh, United Kingdom.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

卵巣粘液性腫瘍における増殖能とアポトーシスに関する研究

分担研究者 岩坂 剛 佐賀大学医学部 産科婦人科学教室 教授

研究要旨

近年がん研究におけるアポトーシスの注目度が高まる中、卵巣癌についての知見は極めて少ない。71例の卵巣癌の分析により、アポトーシスの頻度が核分裂数、分化度、及び予後と関連し、予後因子としての可能性があることが判明した。さらにアポトーシスの発現における制御には bcl-2 蛋白発現が重要な役割を果たしていることも明らかになった。しかしながら、がんにおけるアポトーシスの意義は複雑で不明な点が多く、今後の研究課題である。

A. 研究目的

がん細胞自身にとってアポトーシスを免れることは進展していく上で必要であり、発がんや癌治療の面からもそれを支持する研究報告も多い。しかしながら注意深く観察すると、盛んに増殖・成長しているがん組織においても多くのアポトーシスが観察される。1972年のKerrらによる最初のアポトーシスの提唱は、正常組織のみならず癌組織における細胞死についてなされたものであり、アポトーシスは良性腫瘍には少なく悪性腫瘍に高頻度に見られることが記された。すでにいくつかの悪性腫瘍で、アポトーシスの頻度が高いと予後不良の指標になり得るとの報告がある。一方、放射線治療の感受性と相関し、治療効果が予測できるとの逆の意見もあり、がんにおけるアポトーシスの意義は単純ではないことが伺える。

卵巣癌におけるアポトーシスの研究は極めて少なく、その意義はまったく不明である。本稿では卵巣癌（悪性上皮性卵巣腫瘍）におけるアポトーシスの意義、特に臨床病理学的因子あるいは予後との相関を見ることを目的とした。

B. 研究方法

上皮性卵巣がん 71 例（FIGO Stage I 期 19 例、II 期 15 例、III 期 34 例、IV 期 3 例）を対象とした。組織型別にみると、漿液性腺癌 38 例、粘液性腺癌 9 例、類内膜腺癌 7 例、明細胞腺癌 17 例、境界悪性腫瘍 5 例であった。組織分化度でみると、G1 15 例、G2 例、G3 19 例であった。

これらの切除材料から得られた H&E 染色標本と、TUNEL 法を用いて癌細胞に対するアポトーシスの割合を算出した。

同時に、bcl-2 および p53 遺伝子の発現状況、Mitosis の出現頻度も算出した。

C. 研究結果

1. アポトーシスの出現頻度

卵巣癌細胞におけるアポトーシスの出現頻度は平均 0.28% で 0-1.69% の範囲であった。Diebold らの 148 例の卵巣癌での検討では平均値は示されておらず、アポトーシスの頻度は低いとだけ記されており 0-5% の範囲を取っている。そして 1% を越えるものを高頻度群としている。他臓器の報告をみると、腎細胞癌で 13.9% という非常に高い値も見られ

るが、およそ数%とした報告が多い。このアポトーシスの頻度に関しては、臓器別の相違もあるが、算定や評価方法に問題がある。例えば TUNEL 法では特異的な形態を示さない核が多数びまん性に陽性を示すことがあり、これら全ての細胞をアポトーシスの初期像と見做すのには問題がある。

2. アポトーシスの分布

アポトーシスは散発的に起こるといわれている。アポトーシスの分布に特異性は見出し難い。しかしながら、今回の検討で、Bcl-2 発現領域と逆相関の傾向があることを観察した。興味深いことに、卵巣粘液性腫瘍の境界悪性では、乳頭状構造の先端部でアポトーシスが多く、基部で増殖細胞が多く認められた。

3. アポトーシスと臨床病理学的因子との関連性

Apoptotic Index (AI) を計測し、AI>2.8 を high AI 群、AI<2.8 を low AI 群とし、2 群に分けて種々の臨床病理学的因子との相関を検討した。high AI 群は、低分化癌や核分裂数の多い癌と有意な相関を認めた。その他の年齢、FIGO stage、リンパ節転移、術前化学療法の有無、腫瘍径、そして組織型とは相関が見られなかった。

4. アポトーシスと予後との相関

Kaplan-Meier 法にて生存曲線を描き分析を行った。high AI 群は low AI 群に比べ有意に予後不良であった。同様に、FIGO stage、核分裂数、そして組織分化度も予後との相関が見られた。多変量解析では、FIGO stage と核分裂数のみが独立因子として抽出された。

D. 考察

癌におけるアポトーシスの意義を考えるにあたり発がんの段階、増殖・成長の段階、そして治療分野のそれぞれの場面で検討すべきである。発がんのプロセスにおいてはアポトーシスの機序は抑制された状態の方が

説明しやすいし、放射線或いは化学療法といった治療の場ではアポトーシスが起りやすい方が良好な予後に結びつく。したがって、このような考え方をそのまま増殖・成長しつつあるがんを持ち込むと矛盾が起こる。これまで述べてきたように増殖・成長しつつあるがんにおいては多くのアポトーシスを観察することができ、その頻度は核分裂数の増加に伴って増加する。この現象は、異常に active になったがん組織のひとつの現象を見ているにすぎず、この段階のがんにおいては、アポトーシスと同時に核分裂の activity も念頭に置いて考えるべきである。

E. 結論

卵巣癌におけるアポトーシスは分化度や核分裂数、さらには予後と相関し、bcl-2 蛋白がその制御に重要な役割を果たしている。現在卵巣癌におけるアポトーシスの研究報告は極めて少なく、この分野での今後の研究の進展が強く望まれる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamada Y, Watanabe H, Miura F, Soejima H, Uchiyama M, Iwasaka T, Mukai T, Sakaki Y, Ito T.: A comparative analysis of allelic methylation status of CpG islands on human chromosome 21q. *Genome Research* 14: 247-266, 2004.
2. Yokoyama M, Noguchi M, Nakao Y, Pater A, Iwasaka T.: The tea polyphenol, (-)-epigallocatechin gallate effects on growth, apoptosis, and telomerase activity in cervical cell lines. *Gynecol Oncol* 92: 197-204, 2004.
3. Watanabe S, Iwasaka T, Yokoyama M, Uchiyama M, Kaku T, Matsuyama T.: Analysis of nuclear chromatin distribution in cervical glandular

abnormalities. Acta Cytol 48:
505-513, 2004.

4. Nakao Y, Yokoyama M, Hara K, Yasunaga M, Uchiyama M, Noguchi M, Iwasaka T: Endometrial extension of adenosquamous carcinoma of the uterine cervix. Int J Gynecol Cancer 14: 625-627, 2004.
5. Hachisuga T, Saito T, Kigawa J, Ohwada M, Yamazawa K, Yasue A, Iwasaka T, Sugiyama T, Kita T, Nagai N.: Clinicopathologic study of 56 patients with endometrial cancer during or after adjuvant tamoxifen use for their breast cancers. Gynecol Oncol 95: 139-144, 2004.
6. Nakao Y, Nomiyama M, Kojima K, Matsumoto Y, Yamasaki F, Iwasaka T: Successful pregnancies in 2 infertile patients with endometrial adenocarcinoma. Gynecol Obstet Invest 58: 68-71, 2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

進行卵巣がんの集学的治療に関する研究

分担研究者 星合 昊 近畿大学医学部 産科婦人科学教室教授

研究要旨

進行卵巣癌症例に対する術前化学療法の有効性と安全性について臨床研究登録から検討を行った。III期以上の臨床進行期が推定された上皮性卵巣癌3例に対する検討の結果、全例術前に安全かつ正確な腹腔鏡診断が可能であり、また開腹手術に比較して早期にパクリタキセル・カルボプラチン併用化学療法の施行が可能であった。検討3症例中1例は化学療法不応例であり早期の開腹腫瘍摘出術を要したが、他2例はともに有効な腫瘍縮小効果が得られた。

A. 研究目的

術前検査において臨床進行期III期以上が推定された上皮性卵巣癌3例を対象として術前化学療法の安全性と有効性について検討した。

B. 研究方法

本臨床研究登録症例として術前の診断的腹腔鏡を施行しパクリタキセル・カルボプラチン併用術前化学療法を行った3例について術前化学療法の有効性と安全性について検討した。

（倫理面への配慮）

本臨床研究の施行にあたっては試験実施計画書の施設 IRB 審査を受け承認を得ており、研究参加についても全例患者本人からの文書同意が得られている。

C. 研究結果

1. 登録症例中1例は腹腔鏡診断後パクリタキセル・カルボプラチン併用化学療法を施行したが腫瘍の増大と体腔液の増加が認められたため、試験計画書の規定に

従って開腹腫瘍摘出術を行ったが他の2症例は有効な腫瘍縮小効果が確認され規定治療コース数の投与が可能であった。

2. 腫瘍が臍部を超える症例についても気腹針の穿刺部位を工夫することによって安全な術前腹腔鏡診断が可能であった。

3. 登録全症例において術前腹腔鏡診断ならびに化学療法において、重篤な合併症および有害事象は認められなかった。

D. 考察・E. 結論

進行卵巣癌に対する術前臨床進行期把握のための腹腔鏡検査は安全かつ有用な診断法であり、さらに化学療法についても従来の開腹手術に比較して早期に開始可能であった。今後本治療の予後への奇与効果について臨床第3相試験による検証が望まれる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

早期卵巣癌に対する初回化学療法としての Taxane 系薬剤併用化学療法の
意義に関する検討

分担研究者 齋藤 俊章 国立病院機構九州がんセンター婦人科・医長

研究要旨

適切な手術が行われた早期卵巣癌に対しては Taxane 系薬剤併用化学療法と非 Taxane 系薬剤併用化学療法で生存期間、無病生存期間に差はなく、いずれにおいても極めて良好な治療成績が得られた。

早期卵巣癌がどのような薬剤使用しても一般的に予後が良好で、逆に進行卵巣癌においては、Taxane 系薬剤を導入した現在においてもその予後が不良であるという図式に変化はなく、新たな戦略の導入が急務である。

A. 研究目的

進行卵巣癌に対する初回化学療法は Paclitaxel/CBDCA(TJ)療法が標準的治療となっている。しかし、早期卵巣癌に対して TJ 療法のみが第一選択化学療法であるかという問いに対しては十分検討はなされていない。

われわれは、当施設で CEP 療法、TJ 療法、DJ 療法を施行し、3年以上経過した早期（Ⅰ、Ⅱ期）卵巣癌について、その有効性を後方視的に検討した。

B. 研究方法

対象は 1994 年—2001 年に治療した国際進行期分類 (FIGO1988) ⅠまたはⅡ期に該当する上皮性卵巣悪性腫瘍 39 例（境界悪性腫瘍及び腹膜偽粘液腫を除く）とした。CEP 群 19 例、TJ 群 9 例、DJ 群 11 例について、初回手術時の残存病変の有無、組織型、無病生存期間、生存期間について後方視的に検討した。TJ 療法、DJ 療法については当時標準的治療ではなかったため倫理委員会の承認及び

各症例よりインフォームド・コンセントを得た後に施行された。Ⅰa, Ⅰb 期に対しては術後 3 コース、Ⅰc, Ⅱ期に大しては 6 コースを目標に化学療法が施行された。

C. 研究結果

1) Ⅰb, Ⅱa, Ⅱb 期を認めず、各群の進行期 (Ⅰa, Ⅰc, Ⅱc) は CEP 群 (4,10,5)、TJ 群 (2,5,2)、DJ 群 (7,3,1) であった。いずれの症例にも手術時に残存病変を認めなかった。各群の観察期間は CEP 群 64-125 (中央値: 88ヶ月)、TJ 群 55-77 (中央値: 65ヶ月)、DJ 群 36-49 (中央値: 45ヶ月) であった。2) CEP 群 Ⅰc 期、明細胞腺癌の一例 (2.6%) にのみ 10ヶ月後の再発を認めたが、手術、術中照射、TJ 療法 6 コースにて寛解し、その後 32ヶ月に再再発、初回治療から 64ヶ月後に死亡した。3) 各治療群の無病生存曲線を Kaplan-Meier 法で算出したが、統計学的に有意の差を認めなかった。4) これに比較し、同時期に治療した進行卵巣癌Ⅲ期 37 例、Ⅳ期 15 例の 52

例では、CEP群87.5%、TJ群81.3%、DJ群83.3%で再発を認め、無病生存曲線、生存曲線いずれも各群に差を認めなかった。

D. 考察

卵巣癌は婦人科癌の中では予後の悪い疾患として考えられている。しかし、今回の当施設の少数例の検討からは、早期卵巣癌は適切に治療すれば、抗癌剤の種類によらずその良好な予後が期待できる事が示唆された。卵巣癌全体の予後不良を規定しているのは半数以上を占める進行卵巣癌の予後が不良なことである。今回の結果からは、Taxane系薬剤を導入した現在でも早期卵巣癌はどんな薬剤でも予後は良好で、一方において進行卵巣癌はどんな薬剤を使用してもその予後は一定して不良であることを示しており、進行卵巣癌のさらなる治療戦略が急務であることを浮き彫りにしている。

E. 結論

適切な手術が行われた早期卵巣癌に対してはTaxane系薬剤併用化学療法と非Taxane系薬剤併用化学療法で生存期間、無病生存期間に差はなく、いずれにおいても極めて良好な治療成績が得られた。

早期卵巣癌がどの様な薬剤使用しても一般的に予後が良好で、逆に進行卵巣癌においては、Taxane系薬剤を導入した現在においてもその予後が不良であるという図式に変化はなく、新たな戦略の導入が急務である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto K, Saito T, et al.: Pulmonary metastasectomy for uterine cervical cancer: a multivariate analysis. Ann Thorac Surg 77: 1179-1182, 2004.

2. Hachisuga T, Saito T, et al.: Clinicopathologic study of 56 patients with endometrial cancer during or after adjuvant tamoxifen use for their breast cancers. Gynecologic Oncology 95: 139-144, 2004.
 3. Onda T, Saito T, et al.: Cisplatin, Paclitaxel and Escalating Doses of Doxorubicin (TAP) in Advanced Ovarian Cancer: a Phase I Trial. Jpn J Clin Oncol 34: 540-546, 2004.
 4. Ohara-Hirano Y, Saito T, et al.: Uterine cervical cancer: A holistic approach to mental health and its socio-psychological implications. Fukuoka Acta Med 95: 183-194, 2004.
 5. Emoto M, Saito T, et al.: Localization of the VEGF and angiopoietin genes in uterine carcinosarcoma. Gynecol Oncol 95: 474-482, 2004.
 6. 小川伸二、齋藤俊章.: 子宮内膜増殖症の臨床-診断と管理-. 病理と臨床. 22: 381-388, 2004.
 7. 岡留雅夫、齋藤俊章、他: 当科で行っている子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)に対するレーザー蒸散術・レーザー円錐切除術についての検討. 日本婦人科腫瘍学会雑誌. 22: 267-271, 2004.
 8. 入江智子、齋藤俊章、他: 子宮頸癌再発例の治療後の予後に関する後方視的検討. 産婦人科の実際. 53:1207-1213, 2004.
- ##### 2. 学会発表
1. 安永昌史、齋藤俊章、岡留雅夫、小川伸二、藤本英典、大竹良子、塚本直樹: 子宮内膜癌IVb期の病変の拡がりと言後に関する検討. 第56回日本産科婦人科学会学術講演会、2004年4月13日、東京.
 2. 大竹良子、岡留雅夫、齋藤俊章、小川伸二、藤本英典、安永昌史、塚本直樹:

- 婦人科手術後に肺塞栓症を疑われた症例の臨床像に関する検討.第 56 回日本産科婦人科学会学術講演会、2004 年 4 月 13 日、東京.
3. 蜂須賀徹、齋藤俊章、紀川純三、大和田倫孝、山澤功二、安江朗、岩坂剛、杉山徹、喜多恒和、永井宣隆.: タモキシフェンに関連した子宮内膜癌の病理組織学的特徴と予後.第 56 回日本産科婦人科学会学術講演会、2004 年 4 月 13 日、東京.
 4. 宮西正憲、永野忠義、鈴木暲、三輪是、六鹿正文、和田裕一、横西清次、対木章、丹後正紘、藤井恒夫、日浦昌道、齋藤俊章.: 卵巣がんに対する Paclitaxel, Carboplatin 併用化学療法 (TC 療法).第 56 回日本産科婦人科学会学術講演会、2004 年 4 月 13 日、東京.
 5. 松永恵子、真柴温一、岡留雅夫、齋藤俊章.: MethA 腫瘍の増殖とリンパ節転移に対するエレクトロポレーションとサポリン併用療法の効果. 第 63 回日本癌学会総会、2004 年 9 月 30 日、福岡.
 6. 落合和徳、福島雅典、蔵本博行、山下幸紀、田中憲一、齋藤俊章、日浦昌道、水谷勝美、星合昊、岡本愛光、磯西成治、手良向聡、多田春江.: シンポジウム 婦人科がんの発生機構解明と治療戦略の最先端：卵巣がんの予後調査 (JMTO outcome study) からみたこれからの治療戦略. 第 63 回日本癌学会総会、2004 年 10 月 1 日、福岡.
 7. 平川俊夫、牛嶋公生、齋藤俊章、中島久良、嶋本富博、金澤浩二、土岐尚之、西田純一、沼文隆、杉野法広、蓮尾泰之、宮崎康二、山下裕幸、田村和夫、塚本直樹、嘉村敏治.: Sensitive relapse 卵巣癌に対する Docetaxel/Carboplatin 併用療法 (DJ 療法) の検討 : West Japan Gynecologic Oncology Group (WJGOG) study. 第 42 回日本癌治療学会総会、2004 年 10 月 28 日、京都.
 8. Ushijima K, Hirakawa T, Saito T, Nakajima H, Shimamoto T, Kanazawa K, Toki N, Kashimura M, Nishida J, Sugino N, Hasuo Y, Miyazaki K, Yamashita H, Tamura K, Tsukamoto N, Kamura T. : Phase II study of Docetaxel and Carboplatin in patients with recurrent epithelial ovarian cancer after first-line treatment with Paclitaxel and/or Platinum. 10th Biennial International Gynecologic Cancer Society Meeting, 10.5, 2004, Edinburgh, Scotland.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

卵巣癌治療の個別化に関する基礎的研究

分担研究者 落合 和徳 東京慈恵会医科大学 産婦人科・教授

研究要旨

進行卵巣癌患者における初回手術時のリンパ節郭清の意義を化学療法に対する感受性の有無別に検討した。IIIc期 89例、IV期 9例に対し定型的な卵巣癌腫瘍減量術を施行し、その後術後化学療法を施行した。腫瘍縮小率、およびCA125の減衰率から感受性有り(78例)となし(21例)にわけ、カプランマイヤー法にて予後を検討した。リンパ節郭清施行群(51例)の2年生存率は56%で、非施行群(47例)では38%であった。リンパ節郭清による予後改善効果は化学療法感受性なし群で有意であった(p=0.008)

A. 研究目的

進行卵巣癌の治療は腫瘍減量術とその後の化学療法が基本である。腫瘍の切除により、残存腫瘍をいかに縮小するかは進行卵巣癌の予後改善のためにはきわめて重要である。しかし、その後の化学療法に感受性が乏しい場合はいくら腫瘍を縮小しても、当面の腫瘍圧迫などの症状改善には有効だが、予後改善にまでは結びつかないことが多い。一方、進行卵巣癌においては腹腔内の腫瘍減量とあわせて後腹膜の系統的リンパ節郭清(LNX)が行われる。LNXが予後改善に寄与するという報告もあるが、化学療法感受性の有無別に検討した報告はない。そこで今回われわれは両者の関係について後方視的に検討した。

B. 研究方法

1992年から2000年までに慈恵医大産婦人科で初回手術を行った卵巣癌 IIIc 期 89例、IV期 9例、計 98例を対象に検討した。うち LNX 施行例(LNX(+))は 51例、

非施行例(LNX(-))は 47例で、両群の患者背景に有意差はなかった。また術後化学療法に対する感受性の有無は残存腫瘍の縮小率、CA125の減衰率で判定した。LNX(+群)中感受性有りは 30例感受性なしは 21例で、LNX(-群)中感受性有りは 36例、感受性なしは 11例であった。各群の症例背景には有意差はなかった。術後の化学療法としては CAP療法(47例)、TJ療法(40例)、P-CPT療法(11例)などが行われたが、これらの分布にも各群間に差はなかった。

C. 研究結果

LNX(+群)の1年生存率、2年生存率はそれぞれ 85%、56%で、LNX(-群)ではそれぞれ 72%、38%であった(p=0.069、risk ratio(RR)=1.672、95%CI:0.483-1.031)。感受性有り群では LNXによる予後改善効果は見られなかったが(p=0.337、RR=1.329、95%CI=0.743-2.378)、感受性なし群では LNXにより有意に生存率が向上し(p=0.008、

RR=2.675、95%CI=1.251-5.724)、中間生存期間がLNXによって13ヶ月から26ヶ月に改善した。

D. 考察

LNXは進行卵巣癌患者の初回手術療法に組み込まれている。しかし、診断的意義は認められるものの、治療的意義については議論の多いところである。腫瘍量を縮小するという cytoreduction の目的から、腫瘍に侵されたリンパ節を切除、摘出することは至極当然のことである。しかるに本研究の結果から、術後化学療法に対する腫瘍の感受性を考慮に入れなければいけないことが示された。化学療法に抵抗性を示す腫瘍にこそ LNX が必要である。

E. 結論

進行卵巣癌患者に対する LNX は予後改善に寄与するが、とくにがん化学療法抵抗性の組織型には LNX が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Isonishi S, Niimi S, Sasaki H, Ochiai K, Yasuda M, Tanaka T.: Drug sensitivity-related benefit of systematic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in optimally debulked stages IIIc and IV ovarian cancer. Gyn Oncol 93: 647-652, 2004.
2. Yanaihara N, Nishioka M, Kohno T, Otsuka A, Okamoto A, Ochiai K, Tanaka T, Yokota J.: Reduced expression of MYO18B, a candidate tumor-suppressor gene on chromosome arm 22q, in ovarian cancer. Int J Cancer 112: 150-154, 2004.

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

細胞間相互作用からみた卵巣癌腹膜播種の進展機序とその制御に関する研究
-アクチン結合蛋白質カルボニンh1に着目した腹膜播種遺伝子治療の試み-

分担研究者 平川 俊夫 九州大学病院 産科婦人科・講師

研究要旨

我々は卵巣癌細胞が血管壁細胞のアクチン結合蛋白質カルボニンh1(CNh1)と平滑筋型 α アクチン(α -SMA)の発現を低下させて、血管内侵入を有利にしている可能性を報告してきた。今回の研究では卵巣癌が腹膜中皮細胞や線維芽細胞に与える影響と、CNh1遺伝子導入が各細胞に与える変化を明らかにし、卵巣癌腹膜播種に対するCNh1遺伝子治療の有用性を検討することを目的とした。

腹膜中皮細胞と線維芽細胞に卵巣癌細胞の培養上清を作用させると、CNh1および α -SMAの発現低下に伴いアクチンストレスファイバーの減少と細胞のretractionが生じ、特に培養中皮細胞層には細胞間開裂が生じた。卵巣腫瘍内容液中の血小板由来成長因子(PDGF)濃度は良性腫瘍に比し卵巣癌で有意に高く、かつ卵巣癌細胞の培養上清にPDGF中和抗体を加えると線維芽細胞における α -SMAの発現低下が部分的に回避されることから、PDGFを含む卵巣癌由来の液性因子が腹膜中皮細胞や線維芽細胞におけるCNh1および α -SMAの発現低下を介して癌細胞の浸潤を容易にしている可能性が示唆された。腹膜中皮細胞株あるいは卵巣癌細胞株にアデノウイルスベクターを用いてCNh1遺伝子を導入すると、いずれにも外来性CNh1の局在に一致したアクチンストレスファイバーの形成が確認された。これに伴い、腹膜中皮細胞層は卵巣癌培養上清の存在下でも細胞間開裂が生じにくくなり重層培養法にて癌細胞の浸潤を抑制した。一方、卵巣癌細胞の増殖能は低下し運動能の抑制を伴う浸潤能の低下を認めた。更に両細胞に同時に遺伝子導入した場合、中皮細胞層への癌細胞浸潤に対する抑制効果は相加的に増強した。ヌードマウスを用いた腹膜播種治療実験ではCNh1アデノウイルスの腹腔内投与により卵巣癌が誘発する腹膜中皮細胞表面の変化は回避され、明らかな生存期間の延長が得られた。

CNh1に着目した卵巣癌腹膜播種に対する遺伝子治療は腹膜中皮を介しての癌細胞浸潤抑制効果と、卵巣癌自身に対する抗腫瘍効果(抗浸潤・抗増殖)という両面からの治療効果が期待される。

A. 研究目的

卵巣癌の腹膜播種形成過程において、癌が間質に与える影響を細胞骨格に着目して解析し、その結果から細胞骨格関連蛋白質に着目した遺伝子治療の基礎的検

討を行うことを目的とした。具体的には、(1)卵巣癌細胞が宿主間質細胞(腹膜中皮細胞と線維芽細胞)に及ぼす変化につき、CNh1と α -SMAに着目して解析し、次に(2)CNh1遺伝子を導入した場合の治療