

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

再発卵巣癌に対する paclitaxel 毎週投与による salvage 化学療法

分担研究者 中西 透 愛知県がんセンター中央病院 婦人科・部長

研究要旨

再発卵巣癌に対する paclitaxel (PTX) 毎週投与による salvage 化学療法の臨床効果・有害事象を後方視的に検討した。再発卵巣癌症例中 PTX 毎週投与による化学療法を施行した 41 例を対象として検討した。対象症例の平均年齢は 60.0 歳（範囲 35.0-80.7）、評価可能病変を有する 19 例中 CR・PR 各 1 例（奏効率 10.5%）で、CA125 による効果判定では 41 例中 15 例（36.6%）で反応を認めた。有害事象では血液毒性は軽度であったが、機能障害を有する G3 以上の末梢神経障害が 6 例に認められた。以上により PTX 毎週投与による化学療法は再発卵巣癌に対し有用であるが、末梢神経障害により QOL が害される可能性があると考えられた。

A. 研究目的

再発卵巣癌の予後は不良である。1990～2004年の当院で治療した再発卵巣癌の治療成績は、再発後5年生存率で9.7%であり、生存期間の中央値は17.0ヶ月であった。再発後2年以上生存した症例は209例中62例（30.0%）であるが、再発治療後に追加治療なく生存した症例は9例（4.3%）で、その内7例は手術により再発病巣を摘出していた。このように再発症例では手術摘出により根治が目指せる場合もあるが、手術適応のあるものは非常に少なく、他に根治を期待できる様な有効な治療法が少ないことから、残る症例の予後は非常に不良であると考えられる。

手術摘出できない再発卵巣癌に対する治療では、「根治」の可能性は非常に低いことから、「担癌生存」や「延命」、「quality of life (QOL)の維持」を重要な目標として考えざるをえない。このような再発卵巣癌症例に行われる治療として、侵襲や有害事象・QOL 低下が軽度である、いわゆる salvage 治療が考案された。し

かし同一の化学療法を継続することによる延命効果や有害事象に関する報告は数少ない。そこで今回は、1999年～2004年に当院で再発卵巣癌に対する salvage 化学療法として行われた paclitaxel (PTX) 毎週投与を施行した症例を対象とし、その抗腫瘍効果と延命効果、有害事象を、後方視的に検討した。

B. 研究方法

1999年1月から2004年12月に当院で再発治療を行った卵巣癌症例中から、salvage目的でのPTX毎週投与を施行した症例を選択した。卵巣癌の再発や再燃はCT・MRI等の画像診断とGCIGのCA125再上昇の基準により行った。症例の選択にあたり、腎機能（血清クレアチニンが施設基準値上限未満）や肝機能（血清GOT・GPT・ALPが施設基準値上限の2倍未満）が正常であること、十分な骨髄機能（白血球数が4000/mm³以上、血小板数100,000/mm³以上）を有していること、を確認した。それまでに投与された化学療法の種類やレジメ数・投与回数、

PS (performance status) は、症例選択には考慮しなかった。これら選択基準を満たした41例を対象とし、抗腫瘍効果と延命効果、有害事象を検討した。

PTXは80mg/m²/週を1時間で投与し、前投薬として30分以上前にリン酸デキサメサゾンナトリウム、塩酸ラニチジン、ジフェンヒドラミンを投与し、原則として3週投与1週休薬とした。QOLを脅かすような腫瘍増大や症状の増悪・有害事象が明らかに認められた場合には治療中止とした。

抗腫瘍効果判定には、評価可能病変はRECIST、CA125はGCIGの基準を使用し、各々最良の結果を採用した。有害事象の評価には Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0 (CTCAE v3.0) (2003) を使用した。

PSはEastern Cooperative Oncology Groupの基準に判定した。組織型は原則として初回治療前・治療開始時に採取された組織標本をもとに診断した。術前化学療法等により治療前に組織型診断が困難であった症例は、化学療法後に採取された組織標本で診断した。無進行期間はPTX毎週投与開始日から腫瘍進行が確認された日まで、生存期間はPTX毎週投与開始日から最終生存が確認された日までと定義した。無進行期間・生存期間の計算にはKaplan-Meier法を用い、統計解析はSPSS 12.0Jを用いた。

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

対象症例の平均年齢は 60.0 歳 (範囲 35.0-80.7)、PS は 2 が 9 例、3 が 2 例と比較的重症な症例が含まれていた。組織型は漿液性腺癌 25 例、類内膜腺癌 10 例、明細胞腺癌・未分化癌各 2 例、粘液性腺癌・悪性中胚葉性混合性腫瘍各 1 例であ

った。これらの症例にはすでに平均 2.4 種類の化学療法が平均 12 コース投与されており、全例に白金製剤が投与され、35 例 (85.4%) で PTX が 3 週毎に投与するレジメが使用され、33 例 (80.5%) で白金製剤と PTX を併用する化学療法が投与されていた。評価可能病変は骨盤内に 3 例、横隔膜下面に 3 例、脾に 3 例、肝実質に 7 例、傍大動脈リンパ節に 1 例、頸部リンパ節に 3 例、腋窩リンパ節に 1 例、肺に 2 例認められた。

対象症例の経過観察期間の平均は 11.9 ケ月 (中央値 7.9 ケ月、範囲 1.1~37.7 ケ月) であった。対象症例 41 例に対し、PTX は平均 14.3 回 (中央値 12.0 回、範囲 3~72 回) 投与され、PTX 毎週投与による治療期間は平均 18.4 週 (中央値 14.0 週、範囲 2.0~93.1 週) であった。1 例では血清 CA125 値が正常範囲になったため治療終了・経過観察となったが、32 例では治療継続中に臨床所見が悪化したり、CA125 値が上昇したりしたため腫瘍増大と判断し、他治療へ変更した。有害事象による治療中止は 8 例あり、末梢神経障害が 5 例、全身倦怠感が 2 例、口内炎による経口摂取不良が 1 例で、すべて有害事象による QOL の低下が高度であるため治療を中止し、QOL の回復を待ってから他治療に移行した。

再発卵巣癌に対する PTX 毎週投与の抗腫瘍効果は、評価可能病変を有する 19 例中 CR・PR を各 1 例認め、奏効率 10.5% であった。CA125 による効果判定では 41 例中 15 例 (36.6%) で CA125 の低下を認めた。対象症例 41 例中、PTX 毎週投与以降に死亡が確認されたのは 29 例で、すべて卵巣癌による癌死であった。生存していた 12 例でも腫瘍再燃のため治療を施行されていた。PTX 毎週投与による腫瘍の無進行期間の中央値は 3.7 ケ月 (範囲 0.9~24.3 ケ月) で、1 年後も腫瘍増大を認めない可能性は 8.0% であった。PTX 毎週投与後の生存期間の中央値は 12.0 ケ月 (1.1~37.7 ケ月) で、1 年生存率は

47.4%、2年生存率は27.4%、3年生存率は11.7%であった。

有害事象はG3以上の白血球減少13例(31.7%)、好中球減少17例(41.5%)、血小板減少3例(7.3%)と血液毒性は軽度であった。機能障害を有するG2以上の末梢神経障害が6例に、日常生活に困難が生じるG2以上の全身倦怠感が12例に認められ、その内末梢神経障害で5例、全身倦怠感で2例がこれにより治療が中止された。130mEq/l未満のG3以上の低ナトリウム血症が6例(14.6%)に、6.0mEq/l以上のG3以上の高カリウム血症が1例(2.4%)に、3.0mEq/l未満のG3以上の低カリウム血症が4例(9.8%)に認められ、G4の低カリウム血症を生じた2例には経口カリウム剤が投与された。

D. 考察

パクリタキセル (paclitaxel; PTX) やドセタキセル (docetaxel; DTX) のタキサン系薬剤の登場により、卵巣癌の化学療法は大きく変化した。中でもPTXは再発卵巣癌に対するPTX単剤による有効性や、初発卵巣癌に対する白金製剤との併用による卵巣癌予後の改善が評価され、現在では白金製剤とともに卵巣癌の化学療法の第一選択薬の地位を占めている。PTX毎週投与による化学療法は、PTXの抗腫瘍効果をより増強するために考え出された投与方法で、暴露時間を延長する目的でPTXを毎週継続的に投与する。また投与時間を延長すると血液毒性が強くなることから、週1回1時間投与という方法をとることによりこれを回避している。

実際に再発卵巣癌における奏効率は30~50%と報告されており、標準治療であるPTXや白金製剤に抵抗性の腫瘍でも効果が認められている。また末梢神経障害や筋肉・関節痛等の非血液毒性も、3週毎3時間投与に比べ軽微であることから、PTX毎週投与は再発卵巣癌の治療において有効性が期待でき、有害事象も少なく継続投与し易いことから、非常に有用な

化学療法と考えられる。

今回の検討でも、再発卵巣癌に対するPTX毎週投与の抗腫瘍効果は、評価可能病変による奏効率10.5%、CA125による効果判定では36.6%、またPTX毎週投与による腫瘍の無進行期間の中央値は3.7ヶ月と、他報告の結果とほぼ同等であった。当院でのPTXの3週毎投与やDTXと比較しても、抗腫瘍効果は同等の結果と考えられる。しかし有害事象ではPTX3週毎投与やDTXより血液毒性が明らかに軽微であり、治療継続に影響した有害事象は末梢神経障害5例、全身倦怠感が2例、口内炎が1例であったことから、毒性により継続困難になる症例は少ないと考えられた。以上よりPTX毎週投与は再発卵巣癌のsalvage化学療法として非常に有用な治療の一つと考えられた。

しかし現実には、再発卵巣癌症例の予後はやはり不良である。再発後5年生存率が9.7%、生存期間の中央値が17.0ヶ月、再発治療後に追加治療なく生存した症例が9例(4.3%)であることを考えると、「担癌生存」や「延命」、「QOLの維持」を目標としたsalvage治療は重要な位置を占めると考えられる。近年、多数の新たな抗癌剤が開発され、その内のいくつかに卵巣癌に対する保険適応が認められてきた。epirubicinやirinotecan、DTXなどが随時認められ、さらにNK211 (topotecan) やJNS002 (liposomal doxorubicin)が現在治験中である。しかし、gemcitabineやetoposide内服薬など、欧米で有効性が認められているにも関わらず本邦で認可されていない薬剤もあり、今後の臨床応用が期待されている。

E. 結論

進行・再発卵巣癌の治療の中心は化学療法であり、今回のPTX毎週投与の様に、効果の認められる抗癌剤はいくつも報告されている。しかし治療成績を改善できるような本当に有効な薬剤はごく少数であるため、進行・再発症例は化学療法だ

けではなかなか根治できないのが現状である。従って、今後も卵巢癌に有効な抗癌剤がいくつも開発され、臨床応用されていくことが望まれる。

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

1. Niwa Y, Nakanishi T, et al.: Association of p73 G4C14-to-A4T14 polymorphism at exon 2 and p53 Arg72Pro polymorphism with the risk of endometrial cancer in Japanese subjects. Cancer Lett 219(2):183-190, 2005.
2. Niwa Y, Nakanishi T, et al.: Association of the NAD(P)H: quinone oxidoreductase C609T polymorphism and the risk of cervical cancer in Japanese subjects. Gynecol Oncol 96(2):423-429, 2005.
3. Niwa Y, Nakanishi T, et al.: Lymphotoxin-alpha polymorphism and the risk of cervical cancer in Japanese subjects. Cancer Lett 218(1):63-68, 2005.
4. Niwa Y, Nakanishi T, et al.: Association of XRCC1 Arg399Gln and OGG1 Ser326Cys polymorphisms with the risk of cervical cancer in Japanese subjects. Gynecol Oncol 99(1):43-49, 2005.

2. 学会発表

1. 中西透:再発卵巢癌に対する paclitaxel 毎週投与による salvage 化学療法. 第 116 回東海産婦人科学会。2005 年 2 月 27 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

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

卵巣癌播種性転移における S100A4 の意義と分子標的治療開発

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

卵巣癌は腹腔内播種という固有の様式で転移し、これが本腫瘍の主たる予後因子である。したがって、患者の予後改善にはこの播種性転移の分子機序を解明し、これを標的とする新しい治療法の開発が求められる。そこで、今回、癌細胞の運動・遊走に関与するカルシウム結合蛋白 S100A4 に着目し、卵巣癌における S100A4 発現と細胞内局在、卵巣癌細胞による S100A4 産生・分泌、autocrine/paracrine 機序による S100A4 産生亢進機序を実際の卵巣癌組織や細胞株で検討した。さらに、S100A4 発現亢進下で卵巣癌細胞の浸潤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 S100A4 蛋白発現は、良性・境界悪性腫瘍に比し、癌で有意に亢進していた。さらに S100A4 核内発現は卵巣癌の有意な予後不良因子であった。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、とくに aggressive な癌細胞では当初から核内発現が認められた。さらに、これらの卵巣癌細胞は培養液中に S100A4 を分泌し、recombinant S100A4 添加で自身の S100A4 発現亢進が誘導され、同時に浸潤能が亢進した。

以上の成績から、S100A4 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 autocrine/paracrine 因子であることが示唆され、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、S100A4 を分子標的とする新しい卵巣癌治療を開発することが重要と考えられる。

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

癌細胞の運動・遊走に関与するカルシウム結合蛋白 S100A4 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）、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。また卵巣癌細胞の S100A4 分

泌と S100A4 の autocrine/paracrine 活性化機序、その浸潤能に及ぼす影響を検討した。

（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 S100A4 蛋白発現は、良性・境界悪性腫瘍に比し、卵巣癌で有意に亢進していた。さらに S100A4 核内発現は卵巣癌患者の有意な予後不良因子であった。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、とくに aggressive な癌細胞では当初から核内発現が認められた。

さらに、これらの卵巣癌細胞は培養液中に S100A4 を分泌しており、recombinant S100A4 添加で自身の S100A4 発現亢進が誘導され、S100A4 が核内に移動するとともに、浸潤能が亢進した。また、この S100A4 発現亢進・核内移動による浸潤能亢進の細胞内シグナル伝達機序を解析したところ、低分子量 GTP 結合蛋白 RhoA 活性化を介していることが判明し、種々の Rho inhibitor 添加により卵巣癌細胞の浸潤能亢進が抑制された。

D. 考察

S100A4 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

S100A4 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

1. 菊地範彦、小西郁生、他：低酸素環境は S100A4 分泌および RhoA 活性化を介して卵巣癌細胞の浸潤能を亢進させる。第 64 回日本癌学会、2005 年 9 月 15 日、札幌
2. Konishi I. : Molecular mechanisms for the peritoneal dissemination of ovarian cancer. Special Seminar at Yonsei University, September 29, 2005, Seoul

3. Kikuchi N,Konishi I et al. : Increased expression of S100A4 is involved in invasive potential and poor patient outcome in ovarian carcinoma. The XIXth Asian and Oceanic Congress of Obstetrics & Gynecology, October 4, 2005.

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

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。また、卵巣粘液性腺癌は化学療法に低感受性であることが示された。

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 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関連し、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。

また、粘液性腺癌に対する至適療法確立を目的に、多数例の卵巣粘液性腺癌を集積して臨床病理学的特徴を明らかにす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。組織分化度で見ると、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。

また、多施設共同研究として、1998 年から 2003 年の間に初回治療を行った上皮性卵巣癌 1400 例のうち、central pathological review により粘液性腺癌を再分類し、漿液性腺癌 433 例を対照と

して臨床病理学的検討を行った。

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。

5. 臨床病理学的検討

central pathological review では、64 例 (33.8%) が粘液性腺癌、45 例が intraepithelial carcinoma、42 例が borderline malignancy と診断された。I、II 期の早期癌は粘液性腺癌 64 例中 45 例 (70.3%) であり、漿液性腺癌の 99 例 (22.8%) に比して有意に高かった。粘液性腺癌の 3 年生存率は Ia-b 期は 90.0%、Ic 期は 94.1%、II 期は 100%、III 期は 56.9%、IV 期は 66.7% であった。完全手術が可能であった症例の累積 3 年生存率は 78.4% であり、不能であった例の 21.4% に比して有意に良好であった。漿液性腺癌の累積生存率は Ia-b 期は 100%、Ic 期は 91.6%、II 期は 86.8%、III 期は 69.3%、IV 期は 35.3% であった。完全手術が不可能であった粘液性腺癌の累積生存率は 27.8% であり、漿液性腺癌の 61.5% に比較して有意に不良であった。評価可能病変を有した症例における化学療法奏効率は粘液性腺癌で 12.5%、漿液性腺癌で 67.7% であった。

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こ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。

また、卵巣粘液性腺癌は化学療法低感受性であることが示されるとともに手術完遂の重要性が示唆された。

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. Nishimura N, Iwasaka T et al.: Clinicopathologic analysis of the prognostic factors in women with coexistence of endometrioid adenocarcinoma in the endometrium and ovary. J Obstet Gynecol Res 31: 120-126, 2005.
2. Zhang Z, Iwasaka T et al.: Comparative analyses of genomic imprinting and CpG island-methylation in mouse Murr1 and human MURR1 loci revealed a putative imprinting control region in mice. Gene (in press).

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

再発卵巣がんに対する診断的腹腔鏡適応の有効性と安全性の検討

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

卵巣癌の診断と治療における腹腔鏡の適応と安全性を検討するため、卵巣悪性腫瘍術後例で腫瘍マーカーの上昇例6例を対象として診断的腹腔鏡を行った。画像診断陰性・腫瘍マーカー上昇例では4例に腹腔内病変が確認され、2例は腹膜細胞診・生検組織診のいずれもが陰性であった。また腹腔鏡施行例全例とも重篤な手術合併症ならびに急激な病巣進展は認められなかった。腹腔鏡診断は再発卵巣癌例についても適応可能であると考えられた。

A. 研究目的

腫瘍マーカー陽性・画像陰性の再発卵巣癌を疑う6例を対象として診断的腹腔鏡安全性と有効性について検討した。

B. 研究方法

卵巣癌術後例で腫瘍マーカー(CA125,CA199)の上昇が認められるが、MRI・CTにて再発病巣の確認できない症例を対象として診断的腹腔鏡を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は卵巣癌に対する教室における通常臨床対応の一環として行われ、全例患者本人から治療としての文書同意を得ている。

C. 研究結果

検討期間中に6例の対象症例があり、全例患者同意の下に腹腔鏡を行った。検討例中1例は骨盤腹膜上、2例は小腸漿膜、1例は横隔膜下に病巣が確認された。確認病巣はいずれも1cm以下であったが全例複数の病巣が認められた。他2例は腹膜細胞診、腹膜生検でも病巣は確認されず術後も腫瘍マーカーの値は術前と同様の値を示した。また腹腔鏡による術中・術後合併症は認められず、病巣が確

認された4例は病巣摘出を行ったが、術後急激な進展は認められなかった。

D. 考察・E. 結論

腹腔鏡は進行卵巣癌のみでなく、再発卵巣癌の診断においても安全かつ有用な診断法であり、病変確認例では従来の開腹手術に比較して早期に術後化学療法の開始が可能であった。

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
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

卵巣癌に準じた治療を行った腹膜原発腺癌の臨床的検討

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・部長

研究要旨

腹膜原発癌の内、特に卵巣癌との共通性の高い serous surface papillary carcinoma of the peritoneum(SSPC)について検討した。SSPC は手術及び白金製剤を含む化学療法により寛解が得られる可能性が高く進行卵巣癌と同様の管理が妥当と考えられた。しかし、再発率は高く卵巣癌より不良な予後を念頭においた対応が必要と考えられる。癌性腹膜炎の状態でも化学療法及び手術により一旦は寛解が得られる可能性のある疾患として、他領域医療関係者に周知徹底することが必要である。

A. 研究目的

腹膜原発癌は原発病巣の同定が困難であることから、取り扱う診療科、治療法について十分なコンセンサスが得られていない。本研究は自験例の SSPC について臨床的特徴、治療及びその転帰を調べ、卵巣癌に準じての治療が妥当であるか否かを検討した。

B. 研究方法

1992 年から 2002 年までの当院自験例で、卵巣に原発巣を認めず、他臓器癌を完全に除外できた卵巣外腹膜原発癌と診断された 10 例のうち悪性中皮腫 2 例を除外した 8 例を後方視的に検討した。（倫理面への配慮）本研究は文部科学省・厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針の適応範囲に述べられている指針の対象外の例に相当する研究であるため問題ないと考えられる。

C. 研究結果

8 例の年齢は 38-72 歳であり、この内 5 例は内科或いは外科を経由し紹介されていた。全例に開腹術が施行され、病理組織型は 7 例が漿液性乳頭状腺癌、1 例が未

分化腺癌であった。腹腔内病変は腹膜、癌性腹水の他に、全例に大網病変、横隔膜播種を認め、4 例に後腹膜リンパ節転移を認めた。1 例に近年報告されている子宮内膜癌(類内膜腺癌 Ia 期、G1)との重複を認めた。腹腔内病変以外に胸水貯留が 2 例、肝転移が 1 例にみられた。治療は、全例手術と白金製剤或いは Taxane 系製剤を含む化学療法を併用したが、最初から癌減量術を施行できたのは 4 例、術前化学療法例が 2 例、試験開腹と化学療法例が 2 例であった。初回治療が終了した 8 例中 7 例は画像上病変の消失を認めた。全例 CA125 の上昇(515-14340IU/ml)を認めたが、6 例が治療により正常化した。観察期間の中央値は 15 ヶ月で、2 例が死亡、生存 6 例中 3 例に再発が確認されている。推定生存期間の中央値は 47 ヶ月であった。

D. 考察

腹膜原発悪性腫瘍は大きく悪性中皮腫と腺癌に分類されると考えられ、この二者は臨床的取り扱いが異なることから、本研究では婦人科疾患としての意義の高い腹膜原発腺癌を対象とした。この癌には子宮内膜症の悪性化を含む secondary

m llerian system の悪性病変、卵巣原発の漿液性腺癌と同様の組織像を呈する Serous surface papillary carcinoma of the peritoneum などが含まれる。また、従来 normal sized ovary carcinoma syndrome と呼ばれていたものの中にも、卵巣原発ではなく腹膜原発のものも多く含まれていると考えられる。いずれの場合にも、進行した状態で診断されるため、卵巣原発であるのか腹膜原発であるのかを厳密に診断することは困難な事が多い。

Gynecologic Oncology Group's 1993 inclusion criteria for serous surface papillary carcinoma (SSPC) に従って、検討を行った結果、8 例中 7 例はこの criteria に厳密に合致する症例であった。一例は未分化癌であり低分化漿液性腺癌と考えればこの criteria に合致する症例であった。必ずしも高齢の患者だけでなく若年者にも発症することが報告されており、我々の症例にも 38 歳での発症例が存在した。

SSPC は卵巣癌と同様に管理すれば、臨床的に寛解を得ることが可能である k とは既に多数報告がなされている。しかし、卵巣癌の III、IV 期に比較してもその予後は不良であることも報告されている。我々の症例も画像上の病巣の消失や CA-125 の正常化は 7 割以上の症例で可能であった。しかし、無病生存しているものは現時点で 4 割に満たず、長期予後は厳しいものと予測される。

我々の症例中 8 例中 5 例は内科や外科で初回の管理や対応がなされていた症例であり、この疾患の存在を他科領域の医師にも十分認識してもらう必要があることが確認された。画像上骨盤内に腫瘍形成が認められるものについては、卵巣癌を疑って婦人科にコンサルトされることが普通である。卵巣癌や他の婦人科癌が疑われない場合、原発不明の癌性腹膜炎として終末期医療の対象となっている症例もあるのではないかと想像される。この様な観点から、我々は他科領域医療

関係者への啓蒙を行うことが必要と考える。

文献

1. Morita H et al. Serous surface papillary carcinoma of the peritoneum:clinical, radiologic, and pathologic findings in 11 patients. Am. J. Roentgenol 2004 183:928-928
2. Zissin R. et al. Primary serous papillary carcinoma of the peritoneum: CT findings. Clinical Radiol. 2001, 56:740-745.
3. RI Oliver et al. Clinical outcome of prophylactic oophorectomy in BRCA1/BRCA2 mutation carriers and events during follow-up. British J Cancer 2004, 90:1492-1497.
4. Judith E. Wall et al. Effectiveness of paclitaxel treating papillary serous carcinoma of the peritoneum in an adolescent. Am J Obstet Gynecol 1995, 172:1049-1052.

E. 結論

腹膜癌は手術及び白金製剤を含む化学療法により寛解が得られる可能性が高く進行卵巣癌と同様の管理が妥当と考えられた。しかし、再発率は高く卵巣癌より不良な予後を念頭においた対応が必要と考えられる。

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. 岡留雅夫、齋藤俊章、他: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。産婦人科の実際 54 : 355-359、2005.
2. 齋藤俊章:症例から学ぶ婦人科腫瘍学 : 1) 子宮頸部病変 ; 再発子宮頸癌 日本産科婦人科学会雑誌 57 : N-187-N-190、2005.

2. 学会発表
1. 有吉和也、齋藤俊章、他:尿道憩室の一例、第130回日本産科婦人科学会福岡地方部会、2005年1月30日、久留米
2. 齋藤俊章:生涯研修プログラム「症例から学ぶ」 1.症例から学ぶ婦人科腫瘍学 1)子宮頸部病変 再発子宮頸癌 第57回日本産科婦人科学会学術講演会、2005年4月2日-4月5日、京都
3. 大神達寛、齋藤俊章、他:子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)Ⅲに対する円錐切除術後の残存病変の予知に関する臨床病理学的検討。第57回日本産科婦人科学会学術講演会、2005年4月2日-4月5日、京都
4. 福岡三代子、齋藤俊章、他:広汎性子宮全摘出術時の一時的恥骨上膀胱瘻造設に関する検討。第57回日本産科婦人科学会学術講演会、2005年4月2日-4月5日、京都
5. 衛藤貴子、齋藤俊章、他:Ⅲc,Ⅳ期進行子宮体癌に対する手術+術後補助療法による積極的治療法に関する検討。第57回日本産科婦人科学会学術講演会、2005年4月2日-4月5日、京都
6. 有吉和也、齋藤俊章、他:早期(Ⅰ,Ⅱ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と非Taxane併用白金製剤化学療法の有効性の検討。第57回日本産科婦人科学会学術講演会、2005年4月2日-4月5日、京都
7. 齋藤俊章:骨盤除臓術における光と影。第39回日本婦人科腫瘍学会学術集会、2005年12月8日-12月9日、東京
8. Ushijima K, Yoshikawa H, Hirakawa T, Saito T, Hatae M, Kamura T, et al. : Fertility-sparing treatment by high dose oral medroxyprogesterone acetate for endometrial cancer and atypical hyperplasia in young women: A multicentric phase II study. 41st Annual Meeting of the American

Society of Clinical Oncology, May 13-17,2005, Florida.

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

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

漿液性卵巣癌のなかにはパクリタキセルを中心とする化学療法に抵抗性を示すものがある。パクリタキセル耐性卵巣漿液性腺癌株を樹立し、親株と耐性株さらに臨床的に化学療法高感受性例 4 例、耐性 4 例から RNA を抽出し耐性関連遺伝子をマイクロアレイを用いて検索した。その結果 Indoleamine 2,3-dioxygenase(IDO)の発現と癌再発ならびに生存期間に有意な関係が見出された。すなわち IDO 高発現群には再発が認められ予後不良であったが、一方無発現群では再発がなく予後がきわめて良好であった。以上よりパクリタキセルを中心とする化学療法施行時には IDO の発現に注意する必要があることが示された。

A. 研究目的

進行卵巣癌の治療は手術とその後の化学療法が基本である。しかしながら化学療法に反応の乏しいものもあり、それをあらかじめ知ることができれば治療法決定の上で有用である。抗癌剤耐性は p53 を介する経路の変異などに代表される細胞の修復過程の変化に加え、その他の遺伝子の変化も報告されている。今回われわれは、抗癌剤感受性および耐性細胞株および化学療法に奏功あるいは抵抗を示した臨床検体を用い、化学療法の効果に関連する遺伝子の検索を行った。

B. 研究方法

慈恵医大倫理委員会の承認のもと、32 名の卵巣癌患者 (III 期 25 名、IV 期 7 名) の手術時検体から試料を採取した。すべての手術は残存腫瘍径が 2cm 以下に減量された。32 名のうち 4 例の IIIc 期症例が 6 コースのパクリタキセルを含む化学療法を受けセカンドルック手術時に病理学的完全寛解であることが確認された。こ

れらの症例派その後 1 年以上再発がなく「高感受性群」と考えられた。一方 4 例に術後化学療法中に病状の進行が認められこれらは「不応群」として分類し、これらの組織から RNA を抽出し以下の研究に供した。

さらに漿液性腺癌細胞 2008 を用い、パクリタキセル耐性株を樹立した。親株のパクリタキセル感受性株と耐性株の RNA を抽出し以下の研究に供した。化学療法耐性関連遺伝子はマイクロアレイを用い 39,000 個の遺伝子発現プロファイルをスクリーニングした。その中で、臨床検体、細胞株両者に共通し、抗癌剤耐性に強く関与すると思われる 44 の遺伝子候補を選んだ。

C. 研究結果

これら 44 遺伝子のうち real time RT-PCR 法により再現性が高かったのは Indoleamine 2,3-dioxygenase(IDO), Immunoglobulin heavy constant μ , Proteasome, Ubiquitin-conjugating

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yahata H, Hirakawa T, et al.: Prophylactic effect of pemirolast, an antiallergic agent, against hypersensitivity reactions to paclitaxel in patients with ovarian cancer. Int J Cancer 2005 (in press).

2. 学会発表

1. 坂井尚子、平川俊夫、他：卵巢癌患者を対象とした TJ 療法時のパクリタキセル過敏反応に関する要因解析 医療薬学フォーラム 2003、2003 年 7 月 5 日、広島.
2. 原田路子、平川俊夫、他：九大病院・産科婦人科での入院患者におけるパクリタキセルによる過敏症状の発現とその対策 九州山口薬学大会、山口.

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

卵巣癌患者におけるパクリタキセル投与時の抗アレルギー剤（ペミロラスト）
による過敏症反応の予防効果

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

我々は以前にラットにおいてパクリタキセル投与による肺での過敏症反応(HSR)の機序において神経伝達物質が関与していることを証明した。さらにHSRにおいてヒスタミン遊離の阻害によるものより神経伝達物質の遊離の阻害が機序として考えられるが、抗アレルギー剤であるペミロラストがパクリタキセル投与によるHSRを減少させることも示した。本研究では我々は卵巣癌患者で4週間毎のパクリタキセル+カルボプラチンによる術後化学療法を受けた計84例において急性のHSRに対するペミロラストでの予防効果を検証した。患者は同意の上、パクリタキセル投与の2時間前に乳糖（プラセボ）あるいはペミロラスト（10mg）の経口投与を行った。全患者にパクリタキセル投与の30分前に通常の前投薬（経口のジフェンヒドラミン、ラニチジンおよびデキサメタゾンの静脈投与）を行った。パクリタキセル投与を継続できないHSR（grade 2以上）はプラセボ群で42例中5例に生じたが、ペミロラスト投与群の42例では1例も生じなかった。どちらの群もパクリタキセル投与後の血中ヒスタミン濃度には変化を認めなかった。今回の我々の結果はペミロラストがパクリタキセルにより引き起こされるHSRの予防に有用である可能性が示された。このことより、前投薬としてのペミロラストの使用はパクリタキセルを含む化学療法において安全な管理に有用であることが期待される。

A. 研究目的

パクリタキセル（タキソール）は卵巣癌、乳癌、子宮体癌、非小細胞肺癌、胃癌を含めた様々な悪性疾患の化学療法剤として広く使用されている。しかし、パクリタキセル投与により重度のHSRを引き起こし、その使用が時々制限される。パクリタキセルでのHSRは顔面紅潮、胸部不快感、呼吸苦、肺浮腫などの症状で、その頻度は術後化学療法としてパクリタキセルを使う卵巣癌で特に高い。HSRを予防するために前投薬としてヒスタミンH₁、H₂の拮抗剤とグルココルチコイドが通常使われるが、その予防効果は決して完全ではない。しかし、肥満細胞あるいは好塩基球から遊離されるヒスタミンに

よってパクリタキセルのHSRは起こると考えられているが、直接的な証拠はいまだない。我々は最近、パクリタキセルによりラットにおいて肺血管での透過性亢進、浮腫を起こし、動脈での酸素分圧を低下させることを報告した。ラットでのパクリタキセルによるこのような現象はヒスタミンH₁、H₂の拮抗剤ではなく、ニューロキニンNK₁NK₂受容体拮抗剤やカプサイシンの反復投与により阻害され、このことはパクリタキセルにより引き起こされる肺でのこのような有害事象は肥満細胞からのヒスタミンではなく、サブスタンスPやニューロキニンAなどの神経伝達物質により惹起されることを示した。特にヒスタミンでなく、これらの神

経伝達物質の濃度はパクリタキセル投与後のラットの肺胞洗浄液で上昇していた。我々はまた、抗アレルギー剤であるペミロラストは肥満細胞の安定化を有し、ラットでの肺胞洗浄液での神経伝達物質の濃度を低下させることにより、パクリタキセルによる肺血管での透過性の亢進や浮腫を減弱させることも証明した。本研究では卵巣癌患者の術後化学療法としてのパクリタキセル+カルボプラチン療法においてパクリタキセルにより引き起こされる HSR のペミロラストによる予防効果を調査することを目的とした。

B. 研究方法

1. 患者

九州大学病院産婦人科において 2001 年 9 月より 2003 年 2 月までの卵巣癌患者計 84 例を対象とした。この研究では九州大学病院の倫理委員会の承諾を得て行った。化学療法前に医師は本研究と同様、化学療法についての詳細な説明を行い、インフォームドコンセントを患者より得た上で本研究を行った。

2. 薬剤

パクリタキセル（タキソール）はブリストルマイヤー社のものを使用し、ペミロラスト（アレギサル）は三菱製薬のものを使用した。

3. 術後化学療法

パクリタキセルとカルボプラチンによる術後化学療法は 4 週間毎に行った。化学療法のレジメンはパクリタキセル 180mg/m² の 3 時間での静脈投与と引き続き、カルバートの式で AUC=5 のカルボプラチン投与を行った。

4. 研究プロトコール

計 84 例の患者が 0.5g の乳糖（プラセボ）あるいはアレギサル（10mg）の内服をパクリタキセル投与 2 時間前に行った。アレギサルの量は日本において気管支喘息での治療に用いられる量と同様で我々の過去の経験ではラットにおいてパクリタキセルにより引

き起こされた肺障害や浮腫での肺胞洗浄液の神経伝達物質の濃度の上昇はこの量の投与で予防された。患者は全て通常の前投薬を経口ジフェンヒドラミン（50mg）、静注ラニチジン（50mg）、デキサメタゾン（20mg）としてパクリタキセル投与の 30 分前に HSR の予防のために行った。

5. パクリタキセル投与中の HSR のモニター

顔面紅潮や胸部不快感、呼吸苦、気管攣縮、アナフィラキシー反応などの HSR の症状はパクリタキセル投与の最初の 2 時間観察した。本研究では NCI-CTC version 2.0 の HSR の判定基準を以下のように改変して grade 2 から 4 までの HSR を記録した。すなわち、Grade 1 は顔面紅潮などの軽度の反応は認めるがパクリタキセル投与を中断することなく、行えるものとした。Grade 2 は顔面紅潮や胸部不快感などの反応を認め、パクリタキセル投与を中断せざるを得ないが、中断のみで治療を要しないものとした。Grade 3 は顔面紅潮、胸部不快感、呼吸苦、気管攣縮などの重度の症状を認め、パクリタキセルの中断とともに治療を必要とするものとした。Grade 4 は生命を脅かすアナフィラキシーショックとした。

6. 血中ヒスタミン濃度の測定

採血をパクリタキセル投与の 30 分前と 5 分後に行った。血中ヒスタミン濃度は以前に報告したように HPLC 法により測定した。

7. 統計解析

HSR の頻度に関しては χ^2 検定を用い、パクリタキセル投与前後の血中ヒスタミン濃度の測定には t 検定を用いた。

C. 研究結果

本研究ではパクリタキセルを中断せざるを得ない Grade 2 以上の HSR が 42 例中 5 例（11.9%）に認められ、5 例とも

プラセボ群であり、3例が Grade 2 で2例が Grade 3 であった。これらの患者の中で1例は1コース目に生じ、4例は2コース目に生じた。Grade 3 のHSRを生じた患者は酸素投与が行われたが、1時間以内に投薬なく、全例回復した。これに反し、42例のペミロラスト投与群では1例もHSRは生じなかった。また、ペミロラスト投与による有害事象も認められなかった。一方、ヒスタミンの血中濃度はプラセボ群でもペミロラスト群でも5分後の濃度に変化を認めなかった。更に血中ヒスタミン濃度はHSRを起こした群でパクリタキセル投与前：0.57 ± 0.40ng/ml、投与後：0.80 ± 0.58ng/mlと有意な差を認めなかった。

D. 考察

Wiernik らは phase I スタディーにて grade 3-4 のHSRが前投薬なしのパクリタキセル投与13例中4例に生じたと報告した。また、ジフェンヒドラミン、シメチジン、デキサメタゾン投与によりHSRの頻度は劇的に減少したとも報告した。それ以来ヒスタミン H₁H₂ レセプター拮抗剤とデキサメタゾンはパクリタキセル投与前には必ず使用されている。それにもかかわらず、パクリタキセルによるHSRの頻度は十分に改善されていない。卵巣癌治療においてパクリタキセルによるHSRの頻度は8-14%と報告されている。これらのデータに一致して grade 2以上のHSRは本研究では11.9%に認められたが、我々の過去の報告でもヒスタミン H₁H₂ レセプター拮抗剤とグルココルチコイドの前投薬を行っているにもかかわらず、105例中14例(13.3%)にHSRを生じ、同様の結果であった。しかしながら、注目すべきは通常の前投薬のレジメンに加えてペミロラストを投与することによりパクリタキセル投与時のHSRが1例も見られなかったことである。

パクリタキセルには界面活性剤としてクレモフォール-ELが入っており、この

物質が肥満細胞からのヒスタミン遊離を起こし、ヒスタミンがパクリタキセル投与におけるHSR発現の主要因と報告されてきた。しかし、本研究ではパクリタキセル投与前および投与直後の血中ヒスタミン濃度に違いは認められなかった。このことはパクリタキセルによるHSRの病態発生にヒスタミンが関与していないことを示唆した。

最近、我々はラットにおいてパクリタキセル(15mg/kg)の静脈内投与が肺胞洗浄液中のサブスタンスPやニューロキニンAなどの神経伝達物質の上昇を引き起こすがヒスタミンの上昇は起こさないことを証明し、また、このパクリタキセル投与により肺浮腫や呼吸障害を起こすことを証明した。これに加えて、ペミロラストがこれらの全ての反応を抑えることも証明した。我々は血中のサブスタンスPの濃度が卵巣癌患者においてパクリタキセル投与により有意に上昇することも示した。これらのことはヒスタミンよりもサブスタンスPなどの神経伝達物質がパクリタキセルによるHSRの病態に関与していると思われ、ペミロラストはパクリタキセルにより誘導される神経伝達物質の拮抗剤になると考えられた。パクリタキセルにより引き起こされるHSRに対するペミロラストの予防効果は神経伝達物質の抑制によるものであると本研究では考えられた。

E. 結論

通常の前投薬のレジメンに経口のペミロラストの内服を加えることはパクリタキセル投与によって起こされるHSRを予防することが分かった。ペミロラストは安全で高価な薬物でもなく、この薬剤はパクリタキセルによるHSRの予防に有用であると考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

enzyme E2N, Ubiquinol-cytochrome c reductase, TAF10, NHP2 nonhistone chromosome protein 2-like 1, Follistatin-like 1 の 8 遺伝子で、その中でも IDO の遺伝子発現がもっとも明らかであった。抗 IDO 抗体を用いた免疫組織染色を 24 例 (III 期 17 例、IV 期 7 例) の漿液性卵巣癌で施行したところ、7 例が陰性、12 例が散在性陽性、3 例が局所的陽性、2 例は全体的に染色陽性であった。これらの症例の生存期間を比較したところ、進行期 (III 期対 IV 期) の間では有意差はなかったが、IDO の染色が強いほど生存期間が短く、IDO 染色陰性 7 例には死亡例がなく Kaplan-Meier 曲線を用いて全生存期間を比較した場合 $p = 0.0001$ という強い関連が認められた。

D. 考察

漿液性腺癌は一般に抗癌剤に対する感受性が良好と考えられている。しかしその中には標準的抗癌剤を投与してもまったく効かず、治療中に進行してくるものに遭遇することがある。その耐性機序については不明な点が多いが、今回の検討から IDO が関与することが明らかとなった。IDO はトリプトファンからカリクレインに蛋白が分解されるときに作用する酵素である。しかるに最近 IDO が妊娠初期にみられる胎児に対する免疫学的排除予防に関与したり、腫瘍細胞が IDO を発現していることが示されている。IDO の発現により再発が見られるようになるということは IDO の抗腫瘍免疫活性を抑制する可能性を示唆するものである。さらに IDO inhibitor を用い、パクリタキセルの耐性が解除されたという報告もあり、IDO がパクリタキセル耐性に関与することは確実と思われる。

E. 結論

漿液性卵巣癌の予後に卵巣癌組織内 IDO 活性が関与し、高発現群の予後はき

わめて不良である。

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. Okamoto A, Ochiai K, et al. : Indoleamine 2,3-dioxygenase serves as a marker of poor prognosis in gene expression profile of serous ovarian cancer cells. Clin Cancer Res; 11: 6030-6039. 2005
2. Homma S, Ochiai K, et al. : Cancer immunotherapy by fusions of dendritic and tumor cells and rh-IL-12. Eur J Clin Invest; 35:279-286. 2005.
3. Yasuhara T, Ochiai K, et al. : FGF7-like gene is associated with pericentric inversion of chromosome 9, and FGF7 is involved in the development of ovarian cancer. Int J Oncol; 26:1209-1216. 2005.
4. Saito E, Ochiai K, et al. : Genes associated with the genesis of leiomyoma of the uterus in a commonly deleted chromosomal region at 7q22. Oncol Rep; 13:469-472. 2005.

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