

Z00500516 A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

子宮体がんに対する標準的化学療法の
確立に関する研究

平成 17 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 青木 大輔

平成 18 (2006) 年 3 月

目 次

I. 構成員名簿	2
II. 総括研究報告	
子宮体がんに対する標準的化学療法確立に関する研究	3
青木大輔	
III. 分担研究報告	
1. 子宮体がんにおける p53 がん抑制遺伝子変異の機能的解析とドミナント ネガティブ p53 変異と予後との関連について	10
櫻木範明, 渡利英道, 守内哲也	
2. 子宮体がんにおける PPAR γ の発現に関する検討	12
八重樫伸生, 伊藤 潔	
3. 子宮体がん治療の治療に役立つ予後因子の検討	15
植田政嗣, 寺井義人	
4. 子宮体がんにおける子宮傍結合織転移の検討	18
星合 昊, 渡部 洋	
5. 第II相試験と第III相試験を併合した臨床試験に関する研究	19
竹内正弘, 高橋史朗, 中條 愛	
6. 子宮体がんにおける術後療法の有用性の検討	26
寒河江 悟	
7. 再発・進行子宮体がんに対するホルモン療法の効果についての検討	29
勝俣範之	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	33
V. 研究成果の刊行物・別刷	35

構 成 員 名 簿

主任研究者

青木大輔 慶應義塾大学医学部産婦人科 教授

分担研究者

櫻木範明 北海道大学大学院医学研究科婦人科学野 教授
八重樫伸生 東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野 教授
植田政嗣 大阪医科大学産婦人科 助教授
星合 昊 近畿大学医学部産科婦人科 教授
竹内正弘 北里大学薬学部臨床統計部門 教授
寒河江 悟 札幌鉄道病院産婦人科 副院長
勝俣範之 国立がんセンター中央病院通院治療センター 医長

研究協力者（五十音順）

伊藤 潔 東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野 助教授
片岡史夫 独立行政法人国立病院機構東京医療センター産婦人科 医員
斉藤英子 東京電力病院産婦人科 副科長
鈴木 直 聖マリアンナ医科大学医学部産婦人科 講師
鈴木雅美 荻窪病院産婦人科 医員
進 伸幸 慶應義塾大学医学部産婦人科 講師
高橋史朗 北里大学薬学部臨床統計部門 講師
寺井義人 大阪医科大学産婦人科 講師
富永英一郎 東京歯科大学市川総合病院産婦人科 助手
中條 愛 北里大学大学院薬学研究科臨床統計部門
野中美和 北里研究所・臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーティング部門
野村弘行 大田原赤十字病院産婦人科 第二産婦人科副部長
平沢 晃 慶應義塾大学医学部産婦人科 助手
守内哲也 北海道大学遺伝子病制御研究所 教授
渡部 洋 近畿大学医学部産科婦人科 講師
渡利英道 北海道大学病院婦人科 助手

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総括研究報告書

子宮体がんに対する標準的化学療法の確立に関する研究

主任研究者 青木大輔 慶應義塾大学医学部産婦人科 教授

研究要旨

子宮体がん 高再発危険群の予後改善を目指し、標準的化学療法とである Doxorubicin + Cisplatin と Taxane + Platinum 製剤による無作為化比較臨床第Ⅲ相試験を実施するに先立って、DP 療法 (Docetaxel + Cisplatin), DJ 療法 (Docetaxel + Carboplatin), TJ 療法 (Paclitaxel + Carboplatin) による第Ⅱ相試験が行われた。その結果、奏効率はそれぞれ 53.6%, 48.3%, 60.0% であり、3 コース以上実施できた割合はそれぞれ 78.6%, 69%, 90% であった。有害事象は大きな差があるとはいいがたく、以上より、第Ⅲ相試験の試験治療として DP 療法, TJ 療法が選択された。

分担研究者

櫻木範明

北海道大学大学院医学研究科

婦人科学分野 教授

八重樫伸生

東北大学大学院医学系研究科

婦人科学分野 教授

植田政嗣

大阪医科大学産婦人科 助教授

星合 昊

近畿大学医学部産科婦人科 教授

竹内正弘

北里大学薬学部臨床統計部門 教授

寒河江 悟

札幌鉄道病院産婦人科 副院長

勝俣範之

国立がんセンター中央病院

第一領域外来部

第2 通院治療センター 医長

研究協力者

渡利英道

北海道大学病院婦人科 助手

守内哲也

北海道大学遺伝子病制御研究所

教授

伊藤 潔

東北大学大学院医学系研究科

婦人科学分野 助教授

寺井義人

大阪医科大学産婦人科 講師

渡部 洋

近畿大学医学部産科婦人科 講師

高橋史朗

北里大学薬学部臨床統計部門 講師
中條 愛

北里大学大学院薬学研究科
臨床統計部門

野中美和

北里研究所・臨床薬理研究所 臨床
試験コーディネーティング部門

進 伸幸

慶應義塾大学医学部産婦人科 講師

平沢 晃

慶應義塾大学医学部産婦人科 助手

鈴木 直

聖マリアンナ医科大学産婦人科
講師

斉藤英子

東京電力病院産婦人科 副科長

富永英一郎

東京歯科大学市川総合病院
産婦人科 助手

鈴木雅美

荻窪病院 産婦人科 医員

片岡史夫

独立行政法人国立病院機構東京医
療センター産婦人科 医員

野村弘行

大田原赤十字病院産婦人科
第二産婦人科副部長

A. 研究目的

子宮体がん 高再発危険群の予後改善を目指し、従来から標準的化学療法とされてきた Doxorubicin + Cisplatin と Taxane + Platinum 製剤による無作為化比較臨床第Ⅲ相試験を実施し、それぞれの治療法の無増悪生存期間を比較することを目的とし

た。

B. 研究方法

1) 第Ⅲ相試験の適切な試験治療群を設定するために、DP 療法 (Docetaxel 70 mg/m² + Cisplatin 60 mg/m² day 1 q3 weeks), DJ 療法 (Docetaxel 60 mg/m² + Carboplatin AUC 6 day 1 q3 weeks), TJ 療法 (Paclitaxel 180 mg/m² + Carboplatin AUC 6 day 1 q3 weeks) の3つの併用療法の第Ⅱ相試験による奏効率・安全性および完遂率のデータを得る。

なお、本試験の遂行に際しては、ヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則を遵守し、実施計画書 (プロトコル)、同意説明文書等はすべての参加施設の倫理委員会または臨床試験審査委員会 (IRB) の承認を得るなど「医薬品の臨床試験の実施の基準」等が尊重された。

2) 子宮体がんの予後改善を目指し、Taxane + Platinum 併用療法の臨床的有効性を従来から標準的化学療法とされてきた Doxorubicin + Cisplatin (AP 療法) とランダム化比較第Ⅲ相試験によって比較検証する。

C. 研究結果

1) DP 療法, DJ 療法, TJ 療法の各群 30 例中、不適格例はそれぞれ 2 例, 1 例, 0 例であった。奏効率はそれぞれ 53.6% (15/28, 95%CI: 33.9 ~ 72.5%), 48.3% (14/29, 95%CI: 29.4 ~ 67.5%), 60.0% (18/30, 95%CI: 40.6

～77.3%)であった。

薬物有害反応としては、DP療法で偽膜性大腸炎(G3)、発熱性好中球減少(G3)、DJ療法で肺血栓塞栓症(G4)、TJ療法で低カリウム血症(G4)が薬物有害反応に関する報告書として提出され、各参加施設に注意喚起がなされているが、いずれも既知のものであること、また試験の進捗を妨げるものでないと判断された。その他の有害事象の最悪値については表1を参照。

それぞれの併用療法が3コース以上実施できたものを完遂と定義し、完遂率を求めたところ DP療法 78.6%(11/28)、DJ療法 69%(20/29)、TJ療法 90%(27/30)であった。

2) 第Ⅲ相試験の計画に際しては、それぞれ併用療法の奏効率の95%信頼区間の下限がいずれも当初設定した閾値奏効率25%を超えたことから、優劣はつけがたいものの上位2つのDP療法とTJ療法を試験治療として第Ⅲ相試験のプロトコルを作製することとなった。標準治療であるAP療法については、本邦では平成17年にDoxorubicin 60mg/m² + Cisplatin 50mg/m²の併用療法として子宮体がんに対して保険適応となり(抗がん剤併用療法に関する検討会)、さらにDoxorubicinの用法容量に定められた投与量よりも多い60mg/m²で行ったAP療法のfeasibility studyにより6コース程度は安全に実施可能であることも報告されていることから、全国レベルでの多施設共同研究として本

治療法を行うことは妥当であると判断された。

対象としては、術後補助化学療法実施のコンセンサスが得られている筋層浸潤1/2を超えるG2、G3のI-II期症例(intermediate risk)またはIII-IV期の症例(腹腔を超えた部位への遠隔転移を認める症例を除く)、すなわち高再発危険群とし、さらに子宮全摘出術と両側付属器切除術に加えて少なくとも骨盤リンパ節郭清を施行した症例とした。

目標症例数の設定にあたっては本試験におけるAP療法の5年無増悪生存率を60%程度と推測した。次いでタキサン系とプラチナ系薬剤の併用療法では5年無増悪生存率のAP療法に対するハザード比を63%と仮定し、AP療法群対DP療法およびTJ療法の併用療法各群の2群による比較検定を行う場合、登録期間3年間、登録終了後の追跡期間5年間、両側有意水準を5%、検出力を80%の設定で1群あたり必要な症例数は187例となる。脱落を考慮し1群200例合計600例とした。

primary endpointは無増悪生存期間、secondary endpointsは全生存期間、有害事象発生率、投与状況(tolerability)として第Ⅲ相試験のプロトコルを作成した。さらに手術の程度の差の指標としてリンパ節の郭清状況も調査することとした。

D. 考察

DP療法、DJ療法、TJ療法の3

つ併用療法の第Ⅱ相試験では、症例の背景因子をそろえるため3群に randomization が行われたが、奏効率の統計学的な差を論ずるためには非現実的な多数の症例が必要であり、引き続き計画される第Ⅲ相試験の根拠となるデータのみを得る目的で各群30例の登録がなされた。その結果、得られた奏効率は TJ 療法が最良であり DP 療法がこれに次いだ。有害事象は大きな差があるとは言い難く、完遂率も TJ 療法が最良であり DP 療法がこれに次ぐ結果であった。

本第Ⅱ相試験の症例数の設定に際しては、GOG 177 study の AP 療法で前化学療法のない(chemo naïv) 症例を対象に 34%の奏効率が報告され、本研究の対象患者には前化学療法の既往のある患者が相当数含まれることを考慮して、AP 療法の 95%信頼区間 (26%~43%) の下限 26%に従い、併用療法の閾値奏効率を 25%とした経緯がある。今回の3つの併用療法では 95%信頼区間の下限も閾値奏効率 25%を上回る結果となった。

一方、第Ⅱ相試験の IRB 承認施設 (約 70 施設) の調査により術後化学療法を行う子宮体がん症例は合計約 500 例/年程度であることが判明したので、200 例/年程度の症例数は十分に登録可能であると判断されたことから、3群の治療法による第Ⅲ相試験、すなわち AP 療法を標準治療とし、奏効率の最も良かった TJ 療法と、奏効率と完遂率で DJ 療法に勝る DP 療法が試験治療として選択された。

E. 結論

DP 療法, DJ 療法, TJ 療法の3つの併用療法とも第Ⅲ相試験を行う上で奏効率、安全性ともに十分と判断されたが、奏効率、完遂率、第Ⅲ相試験の必要症例数の検討から試験治療として DP 療法, TJ 療法が選択され、国際的に標準治療と考えられている AP 療法との無作為化比較第Ⅲ相試験のプロトコールを作製することとなった。

F. 健康危険情報

第Ⅱ相試験のプロトコールに定められた薬物有害反応に関する報告書が提出されたのは、DP 療法, DJ 療法, TJ 療法でそれぞれ1例ずつであるが (既述)、いずれも既知のものであり試験の進捗に影響を与えるようなものではないことが効果・安全性評価委員会でも確認されている。以上により総体として国民の生命、健康に重大な影響を及ぼすと考えられる事項は報告されなかった。同様に分担研究者からも重大な健康危険情報の報告はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamagami W., Susumu N., Banno K., Hirao T., Kataoka F., Hirasawa A., Suzuki N., Aoki D., Nozawa S.: Clinicopathologic manifestations of early-onset endometrial cancer in Japanese

- women with a familial predisposition to cancer. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 31: 444-451, 2005
- 2) Katsumata N., Noda K., Nozawa S., Kitagawa R., Nishimura R., Yamaguchi S., Aoki D., Susumu N., Kuramoto H., Jobo T., Ueki K., Ueki M., Kohno I., Fujiwara K., Sohda Y., Eguchi F.: Phase II trial of docetaxel in advanced or metastatic endometrial cancer: a Japanese Cooperative Study. *Br. J. Cancer*, 93: 999-1004, 2005
- 3) Kanasugi M., Aoki D., Suzuki N., Susumu N., Nakata S., Horiuchi M., Udagawa Y., Nozawa S.: Sensitivity to cisplatin determined by the histoculture drug response assay and clinical response of endometrial cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 16: 409-415, 2006
- 4) Okamura C., Tsubono Y., Ito K., Niikura H., Takano T., Nagase S., Yoshinaga K., Terada Y., Murakami T., Sato S., Aoki D., Jobo T., Okamura K., Yaegashi N.: Lactation and Risk of Endometrial Cancer in Japan: A Case-Control Study. *Tohoku J. Exp. Med.*, 208: 109-115, 2006
2. 学会発表
- 1) 山上 亘, 鈴木 淳, 玉田 裕, 野村 弘行, 鈴木 直, 進 伸幸, 青木大輔, 野澤志朗: 子宮体癌細胞を用いたリンパ節転移モデル作製の試み. 第 46 回日本臨床細胞学会総会 (春期大会) (福岡) 2005, 5 月
- 2) 平尾 健, 進 伸幸, 野村弘行, 江澤佐知子, 玉田 裕, 阪埜浩司, 鈴木 淳, 鈴木 直, 青木大輔, 野澤志朗: 子宮内膜漿液性腺癌と類内膜腺癌 G3 における c-erbB2 発現の検討. 第 38 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 (和歌山), 2005, 7 月
- 3) 矢野倉 恵, 阪埜浩司, 進 伸幸, 平尾薫丸, 桑原佳子, 塚崎克己, 青木大輔: 子宮内膜癌における Aurora-A, B の発現とパクリタキセル感受性との関連. 第 64 回日本癌学会学術総会 (札幌), 2005, 9 月
- 4) Banno K., Yanokura M., Kawaguchi M., Kuwabara Y., Susumu N., Tsukazaki K., Aoki D.: Aberrant DNA methylation of CHFR gene as a marker for sensitivity of endometrial cancer to taxane. The XIXth Asia Oceanic Congress of Obstetrics and Gynecology (AOCOG), October 2005, Seoul, Korea

- 5) Kawaguchi M., Banno K., Yanokura M., Kuwabara Y., Susumu N., Tsukazaki K, Aoki D.: Aberrant DNA methylation of tumor-associated genes in multistep carcinogenesis in the endometrium. The XIXth Asia Oceanic Congress of Obstetrics and Gynecology (AOCOG), October 2005, Seoul, Korea
- 6) 青木大輔：教育講演：子宮内膜がんの診断と治療 State-of-the-Arts. 第 43 回日本癌治療学会総会（名古屋），2005，10 月
- 7) 進 伸幸，平尾 健，野田朋美，山上 亘，川口牧子，野村弘行，玉田裕，阪埜浩司，鈴木 淳，鈴木 直，塚崎克己，青木大輔：子宮体癌黄体ホルモン療法における内膜細胞診への 2 色 FISH 法の有用性. 第 43 回日本癌治療学会総会（名古屋），2005，10 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1 有害事象の Grade 別出現割合

投与群	DP				DJ				TJ			
	24				30				28			
Grade	2	3	4	G3 以上%	2	3	4	G3 以上%	2	3	4	G3 以上%
アレルギー	1		1	(4.2)	1	1		(3.3)		1		(3.6)
食欲不振	7	5		(20.8)	8	3		(10.0)	8	3		(10.7)
便秘	1			(0)	2			(0)	4			(0)
下痢	4	4	1	(20.8)	1	1		(3.3)	3			(0)
悪心	8	4		(16.7)	13	2		(6.7)	6	3		(10.7)
口内炎/咽頭炎	1			(0)	1			(0)				(0)
嘔吐	5	1		(4.2)	4	1		(3.3)	7			(0)
神経障害-運動性				(0)	1			(0)	2	2		(7.1)
神経障害-知覚性	1			(0)				(0)	4	2		(7.1)
筋痛	1			(0)				(0)	6			(0)
発熱性好中球減少		3	1	(16.7)		2		(6.7)		2		(7.1)
G3-4 好中球の感染		3	1	(16.7)				(0)		1		(3.6)
感染		1		(4.2)		2		(6.7)	2			(0)
浮腫	3			(0)	2	1		(3.3)				(0)
脱毛	14			(0)	19			(0)	18			(0)
発疹/落屑				(0)	2			(0)	1			(0)
疲労	1		1	(4.2)	2			(0)	5	1		(3.6)
ヘルペス感染症				(0)				(0)		1		(3.6)
偽膜性腸炎		1		(4.2)				(0)				(0)
血栓症/塞栓症				(0)		1		(3.3)				(0)
脱水				(0)				(0)		1		(3.6)
Hb	11	2		(8.3)	11	8	1	(31.0)	12	4	4	(28.6)
白血球数	5	11	7	(75.0)	2	20	6	(89.7)	9	12	3	(53.6)
好中球数	3	7	13	(83.3)	2	6	20	(89.7)	2	10	13	(82.1)
血小板数		1		(4.2)	5	3		(10.3)	4	7		(25.0)
ビリルビン	1			(0)	2			(0)	1			(0)
SGOT (AST)	1			(0)	3	1		(3.4)		1		(3.6)
SGPT (ALT)				(0)	2	2		(6.9)	3			(0)
Cr	1			(0)				(0)				(0)
γ-GTP				(0)		1		(3.4)				(0)
低 K 血症				(0)				(0)			1	(3.6)
低 Ca 血症				(0)				(0)	1			(3.6)

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

子宮体がんにおける p53 がん抑制遺伝子変異の機能的解析とドミナント
ネガティブ p53 変異と予後との関連について

分担研究者 櫻木範明 北海道大学大学院医学研究科婦人科学分野 教授
研究協力者 渡利英道 北海道大学病院婦人科 助手
守内哲也 北海道大学遺伝子病制御研究所 教授

研究要旨

北海道大学大学院婦人科と Mainz 大学医学部産婦人科の共同研究により子宮体がん 92 例を対象に p53 変異の有無とそのドミナントネガティブ効果を解析し、病理組織学的予後因子ならびに生存率との関連を検討した。ドミナントネガティブ p53 変異は進行体がんや漿液性腺がんといった予後不良体がんの高い頻度で認められた。III 期、IV 期の進行体がんの 29.6%、漿液性腺がんなど非類内膜型腺がんの 38.5%がこの変異を有していた。Cox 回帰分析によりドミナントネガティブ p53 変異、FIGO 進行期、組織型が独立予後因子であることが示された。とくに進行体がんの予後はドミナントネガティブ p53 変異と有意に ($p=0.0023$) 関連することが明らかとなった。日本とドイツのコホート間にドミナントネガティブ p53 変異出現率の差は無かった。

ドミナントネガティブ p53 変異は分子標的治療の有力な候補ターゲットとなる可能性が考えられ、さらにこの変異と体がんの浸潤や転移能との関連について研究を進める必要がある。

A. 研究目的

子宮体がんにおけるドミナントネガティブ p53 変異の頻度とその予後との関連を明らかにする。

子宮体がん 92 例を対象に yeast functional assay, sequencing, transdominance assay を用いて p53 の変異の有無とドミナントネガティブ効果について解析し、予後との関連を検討した。

B. 研究方法

北大病院婦人科ならびにドイツ、Mainz 大学で初回手術治療を受けた

C. 研究結果

p53 変異は 92 例中 24 例 (26.1%) に認められた。そのうち 14 例はドミナントネガティブ変異であり、10 例はトランスドミナンス作用のない劣性変異であった。ドミナントネガティブ変異は進行期 ($p=0.01$)、組織型 ($p=0.01$)、分化度 ($p=0.04$) と関連していた。ドミナントネガティブ変異を有する患者は変異のない患者 ($p<0.0001$)、劣性変異を有する患者 ($p=0.01$) よりも予後不良であった。多変量解析の結果、ドミナントネガティブ変異 ($p=0.019$)、FIGO 進行期 ($p=0.0037$)、組織型 ($p=0.014$) が独立予後因子であった。III 期、IV 期の進行体がんについてみると、ドミナントネガティブ変異 ($p=0.0023$) が最も重要な予後因子であった。

D. 考察

リンパ節転移や腹膜転移を認める進行体がん患者の予後は不良である。子宮体がん治療成績の向上のためにはこれら予後不良体がんに対する新しい治療戦略を確立しなければならない。そのためには予後層別化の分子マーカーを同定することが必要であるがドミナントネガティブ p53 変異はその有力な候補であると考えられる。

E. 結論

子宮体がん患者の予後改善のためドミナントネガティブ p53 変異をターゲットとした分子標的治療の研究が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Watari H., Todo Y., Takeda M., Ebina Y., Yamamoto R., Sakuragi N.: Lymph-vascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in node-positive patients with endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.*, 96: 651-657, 2005
- 2) Sakuragi N., Watari H., Ebina Y., Yamamoto R., Steiner E., Koelbl H., Yano M., Tada M., Moriuchi T.: Functional analysis of p53 gene and the prognostic impact of dominant-negative p53 mutation in endometrial cancer. *Int. J. Cancer.*, 116: 514-519, 2005

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

子宮体がんにおける PPAR γ の発現に関する検討

分担研究者 八重樫伸生 東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野 教授
研究協力者 伊藤 潔 東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野 助教授

研究要旨

Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ (PPAR γ) は糖・脂質代謝、抗炎症作用に関わる重要な因子で、そのリガンドは II 型糖尿病の治療薬として使用されている。一方 PPAR γ は大腸がん、乳がんなど各種のがんで発現が認められ、そのリガンドには抗腫瘍作用の報告もある。また、PPAR γ と metabolic syndrome の関係も近年報告されているが、肥満などの metabolic syndrome がリスクファクターといわれる子宮体がんにおいて PPAR γ がどのように関連するのかはまだ知られていない。今回、内膜がんにおける PPAR γ の発現と内膜がん細胞株での PPAR γ リガンドの作用を検討した。臨床検体（内膜がん、正常内膜、増殖症）において PPAR の発現を免疫染色、real-time PCR にて評価し、肥満などの臨床病理学的因子と比較をした。さらに内膜がん細胞株を用いて PPAR γ の発現を確認し、PPAR γ のリガンドといわれる 15d-PGJ₂ を添加し増殖に及ぼす影響を調査した。

A. 研究目的

Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ (PPAR γ) は糖・脂質代謝、抗炎症作用に関わる重要な因子で、そのリガンドは II 型糖尿病の治療薬として使用されている。一方 PPAR γ は大腸がん、乳がんなど各種のがんで発現が認められ、そのリガンドには抗腫瘍作用の報告もある。また、PPAR γ と metabolic syndrome の関係も近年報告されているが、肥満がリスクファ

クターといわれる子宮体がんにおいて PPAR γ がどのように関連するのかはまだ知られていない。今回、内膜がんにおける PPAR γ の発現と内膜がん細胞株での PPAR γ リガンドの作用を検討した。

B. 研究方法

1993年から2004年まで東北大学病院で施行した手術症例より採取した内膜がん 103 例、正常内膜 42 例（増

殖期 23 例、分泌期 19 例)、単純型内膜増殖症 15 例、複雑型内膜増殖症 8 例、複雑型異型内膜増殖症 9 例に免疫染色を行った。さらに内膜がん患者 103 例において BMI、合併症の有無などを含む臨床病理学因子を調査した。また内膜がん 28 例、正常内膜 14 例(増殖期 10 例、分泌期 4 例)で real-time PCR を施行した。内膜がん細胞株 (Ishikawa、Sawano、RL95-2) では real-time PCR、Western Blotting を施行し PPAR γ タンパク、mRNA の発現を確認するとともに PPAR γ のリガンドといわれている 15d-PGJ₂を 1、5、10、20 μ M 添加し細胞増殖について 1,3,5 日目に検討した。

C. 研究結果

免疫染色では正常内膜分泌期と比較し有意に内膜がん組織で PPAR γ 発現の減弱が認められた。正常内膜では分泌期に PPAR γ が有意に発現していた。増殖症では内膜がん、正常内膜増殖期より発現が増強していた。内膜がん患者において 44.6%が BMI25 以上の肥満であった。内膜がん患者において肥満の有無と無病生存期間に有意差が認められた (P=0.0353)。また、内膜がん患者の PPAR γ 発現と BMI に負の関連が認められた。real-time PCR でも正常内膜と比較し内膜がんで mRNA の発現が減弱していた。

内膜がん細胞株では 3 株全てに PPAR γ mRNA、タンパクの発現が認められた。添加実験では PPAR γ のリガンド、15d-PGJ₂を 10 μ M、20 μ M

添加した際に濃度・時間依存性に細胞増殖抑制効果がみられた。

D. 考察

PPAR γ は食道がんや肺がん、移行上皮がんなどで正常と比較し発現が低下していることが報告されている。これらの報告より PPAR γ は癌抑制遺伝子として働いていることが示唆される。内膜がんにおいても正常内膜分泌期で PPAR γ の発現が高く、内膜がんで減弱していた。しかし卵巣がん、乳がん、大腸がんでは逆の結果が報告されており、PPAR γ は臓器特異的に働いている可能性が示唆された。

内膜がん患者において肥満と PPAR γ の発現に有意差が認められたことより内膜がんと metabolic syndrome になんらかの関連があると考えられた。

内膜がん細胞株で PPAR γ リガンドを添加したところ増殖抑制が認められたが、現在までに膵がん細胞株、肺がん細胞株、胃がん細胞株などで同様の結果が報告されている。すでに乳がんや大腸がん、脂肪肉腫、前立腺がんで PPAR γ リガンドを用いた臨床治験も行われており、腫瘍抑制効果が認められたものもあった。内膜がんについては今後さらなる検討が必要である。

E. 結論

PPAR γ は metabolic syndrome がリスクファクターとなる子宮体がんに関連が強いことが示された。さらに PPAR γ が発現している子宮内膜がん

では PPAR γ のリガンドは細胞増殖抑制などの抗腫瘍作用により内膜がん治療薬となりうる可能性が示唆された。

of Gynecological Oncology (ESGO), September 2005, Istanbul, Turkey

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ota K., Ito K., Suzuki T., Saito S., Tamura M., Hayashi S., Okamura K., Sasano H., Yaegashi N.: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and growth inhibition by its ligands in uterine endometrial carcinoma –a possible link between obesity and endometrial malignancy-. (Clin. Cancer Res. 投稿中)

2. 学会発表

- 1) 太田恭子 他: ワークショップ: 子宮内膜癌. 子宮内膜癌における Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ についての検討. 第6回ホルモンと癌研究会 (名古屋), 2005, 7月
- 2) Ota K., Ito K., Saito S., Suzuki T., Hayashi S., Sasano H., Yaegashi N.: Expression of peroxisome proliferator-activated receptor and growth inhibition by its ligand in uterine endometrial carcinoma. 14th International Meeting of the European Society

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

子宮体がん治療の治療に役立つ予後因子の検討

分担研究者 植田政嗣 大阪医科大学産婦人科 助教授
研究協力者 寺井義人 大阪医科大学産婦人科 講師

研究要旨

近年ヒトゲノム計画の完了とともに、各種疾病の原因遺伝子の特定やその機能解析が加速度的に進められており、様々な遺伝子診断や分子標的治療への展開が期待されている。本研究では、GST、p53、HER2、Fas 遺伝子多型が婦人科がん患者の予後管理に役立つか否かを検討し、GST、p53、HER2、Fas 遺伝子多型が婦人科がんの発症リスクのみならず、がんの発育・進展や予後管理に役立つ可能性が示唆された。このことから、難治性といわれた進行・再発子宮体がんにおけるオーダーメイド治療の可能性を示唆するものと考えられる

A. 研究目的

近年子宮体がんは増加傾向にあり、それに伴い進行子宮体がん例や再発例も増加しているが、未だに有効な治療法や標準的な治療が確立されていないため、卵巣がんに準じた抗がん化学療法を行っているのが現状である。一方、近年ヒトゲノム計画の完了とともに、各種疾病の原因遺伝子の特定やその機能解析が加速度的に進められており、様々な遺伝子診断や分子標的治療への展開が期待されている。これを達成するための有力な手段として、近年注目されているのが遺伝子多型解析である。本研究では、現在も集積されつつある germ line DNA 検体を用いて、より大きな cohort での遺伝子多型解析を進め、がん発症リスクお

よびがんの発育・進展や転移・再発との関連性にも焦点をあわせ、GST、p53、HER2、Fas 遺伝子多型が婦人科がん患者の予後管理に役立つか否かを検討し、今後子宮体がんに対する新たな治療戦略を考える上で有効な指標となる可能性を検討した。

B. 研究方法

大阪医科大学産婦人科で治療した婦人科がん患者の末梢血リンパ球、細胞病理標本、培養細胞より抽出した DNA 検体を用いた遺伝子解析が中心となる。GST isoform (GSTM1、GSTT1)の deletion は multiplex PCR 法で、p53 codon 72、HER2 codon 655、Fas promoter -670 の SNP は PCR-RFLP 法で解析する。また、

genotyping の妥当性は SSCP、direct sequence 等で検証する。その他の抗がん剤代謝関連遺伝子多型も同様の方法で解析する。一方、遺伝子多型解析結果と遺伝子発現や機能との相関については、培養細胞を用いた *in vitro* 実験を行うが、細胞増殖能は MTT assay、浸潤能は haptoinvasion assay、アポトーシスは TUNEL 法で評価する。また翻訳領域の deletion や転写調節領域の SNP が遺伝子発現に与える影響については、Light Cycler を用いた Real-Time PCR 法で定量的に解析する。

C. 研究結果

子宮頸がん、体がん、卵巣がん患者から同意を得て採取した末梢血リンパ球や細胞病理標本を用いて遺伝子多型解析を行ってきた。その結果、GST isoform (GSTT1) の deletion あるいは Fas promoter -670 の SNP (A/G) が頸がん発生に、p53 codon 72 の SNP (G/C) が体がん発生に関与することを見出した。特に、Fas promoter -670 の GG genotype は頸がんの発症リスクを 2.56 倍に高める点で注目される。現在、細胞病理標本、培養細胞より抽出した DNA 検体を用いた遺伝子解析を進めている最中である。

D. 考察

子宮体がん患者では、p53 codon 72 の SNP (G/C) が体がん発生に関与することを見出した。この結果および子宮頸がんと同様に発症のリスク因子がわかれば、子宮体がんに対する治療の Risk 群を知ることができ、がん

発症予防や追跡管理あるいは個々の患者に応じた至適薬剤の投与など、子宮体がんにおける遺伝子診断や個別化医療の可能性が生まれ、子宮体がん治療の個別化に結びつく可能性が示唆された。

E. 結論

GST、p53、HER2、Fas 遺伝子多型が婦人科がんの発症リスクのみならず、がんの発育・進展や予後管理に役立つ可能性が示唆された。このことから、難治性といわれた進行・再発子宮体がんにおけるオーダーメイド治療の可能性を示唆するものと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ueda M., Hung Y. C., Terai Y., Saito J., Nunobiki O., Noda S., Ueki M.: HER-2 codon 655 polymorphism in cervical carcinogenesis. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 16: 325-328, 2006

2) Ueda M., Terai Y., Kanda K., Kanemura M., Takehara M., Yamaguchi H., Nishiyama K., Yasuda M., Ueki M.: Fas gene promoter -670 polymorphism in gynecological cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 16: 179-182, 2006

2. 学会発表

1) 植田政嗣, 寺井義人, 植木 實: ワークショップ: 卵巣癌における血

管新生因子の遺伝子発現と浸潤動態. 第 64 回日本癌学会 (札幌), 2005, 9 月

- 2) 寺井義人, 植田政嗣, 植木 實: ワークショップ: 卵巣癌に対する Docetaxel+CBDCA (DJ) 療法と weekly Paclitaxel+CBDCA 療法の Randomized Phase II study. 第 43 回日本癌治療学会 (名古屋), 2005, 10 月
- 3) 布引 治, 栗栖義賢, 辻 求, 熊谷 広治, 野田 定, 植木 健, 寺井義人, 植田政嗣, 植木 實: ワークショップ: 子宮鏡所見を重視した子宮内膜細胞診疑陽性所見の検討. 第 44 回日本臨床細胞学会 (奈良), 2005, 11 月

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

子宮体がんにおける子宮傍結合織転移の検討

分担研究者 星合 昊 近畿大学医学部産科婦人科 教授
研究協力者 渡部 洋 近畿大学医学部産科婦人科 講師

研究要旨

広汎子宮全摘出術を施行した子宮体がんにおける検討の結果、傍結合織転移は脈管侵襲の有無と密接に関連する可能性が示唆された。

A. 研究目的

子宮体がんにおける子宮傍結合織転移規定因子について検討する。

B. 研究方法

広汎子宮全摘出術が適応された子宮体がん 315 例について手術摘出組織の病理組織所見の詳細な検討から子宮傍結合織規定因子を検討した。

C. 研究結果

子宮傍結合織転移陽性例は 28 例 (8.9%) に認められ、子宮頸部浸潤陽性例が 21.4% であったのに対して脈管侵襲は 78.6% に認められた。

D. 考察

子宮体がんにおける子宮傍結合織浸潤は脈管侵襲によって規定される可能性が示唆された。

E. 結論

脈管侵襲陽性の子宮体がんについては術後積極的な補助療法を行うべきと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表 準備中
2. 学会発表 無し

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

第Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験を併合した臨床試験に関する研究

分担研究者 竹内正弘 北里大学薬学部臨床統計部門 教授
研究協力者 高橋史朗 北里大学薬学部臨床統計部門 講師
研究協力者 中條 愛 北里大学大学院薬学研究科臨床統計部門

研究要旨

第Ⅱ相臨床試験の主要評価項目が2値データ、第Ⅲ相試験の主要評価項目が連続データを想定する臨床研究において、第Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験を併合したデザインを提案する。

A. 研究目的

ヒトゲノムの解読や再生医療等の生命科学技術の急速な発展に伴い、ゲノム創薬やテーラーメイド医療などの新たな医薬品開発の時代に突入した。特に抗がん剤領域では、ハーセプチン、イレッサ、イマチニブなどの分子標的薬剤が数多く開発されている。その一方で、基礎研究、第Ⅱ相および第Ⅲ相試験などの研究開発費の高騰などにより、国内外の新薬承認申請の総件数は減少している。このため、医薬品開発におけるリスクマネジメントが重要視され、臨床試験においても柔軟かつ効率的な試験デザインが求められている。

これらの要求を満たす試験デザインとして提案されているのが Adaptive Design である。Adaptive Design とは、開発中の薬が実際に効果のなかった場合に早期に試験を中止する、または症例数の再計算を行う

ことにより試験に必要な検出力を十分に担保するなど、試験が行われている最中に試験デザインを変更することが可能な柔軟な試験デザインのことである。多くの Adaptive Design が提案されているが、Liu & Pledger(JASA, 2005; 100: 493 – 502)は、第Ⅱ相と第Ⅲ相を結合することによって症例数を削減し、さらに試験期間を短縮する方法を提案した。この方法は、いずれの評価項目とも正規分布に従う連続データの場合に対してのみ提案されている。本研究では、抗がん剤領域を想定し、第Ⅱ相試験の主要評価項目を有効率(2値データ)、第Ⅲ相試験の主要評価項目を生存期間(正値をとる歪んだ連続データ)とした場合へ、本方法を拡張した方法を提案する。

B. 研究方法

Adaptive design に関する論文を調