

大網や腹膜に微小転移を起こしていることが考えられる。このような症例においては従来の抗癌剤以上の新たな治療戦略が必要であろう。

臨床的に明細胞癌は他の組織型と「振舞い」が異なることが提唱されて久しいが、分子生物学的にもこの考えを支持する報告が多く出てきており多数の明細胞癌特異的 Molecular marker が発見されてきた。HNF-1beta (Tsuchiya A, et al: Am J Pathol 2003; Kato N, et al: Mod Pathol 2006) , PPM1D や APPBP2 (Hirasawa A, et al: Clin Cancer Res 2003), WT1 や WT1-AS (Kaneuchi M, et al: Cancer 2005), ABCF2 (Tsuda H, et al: Clin Cancer Res 2005) などである。これらを標的とした分子標的治療が今後可能となるかもしれない。

今回の明細胞腺癌に関する後方視的検討は、我々が知る範囲では最も大きな検討である。系統的リンパ節郭清を含む新後期判定のための手術手技によって pT1M0 症例の再発ハイリスク群を同定することが可能である。しかしながら、全生存期間を改善しようという結果までは得る事ができなかった。今後のさらに検討を行なう際にバイアスをなくすためには、同一のレジメンを用いた化学療法群での検討が望ましいであろう。さらにリンパ節郭清の程度の評価も必要であろう。骨盤リンパ節と傍大動脈リンパ節を合わせて約 81 個 (range: 49-128 個) のリンパ節がある (Panici PB, et al: Obstet Gynecol 1992)。骨盤リンパ節で 25 個、傍大動脈リンパ節で 13 個を摘出すると卵巣癌のリンパ節の状態を正確に判定できるとされている (Pereira A, et al: Gynecol Oncol 2007)。このような基準を導入して解析を行なうことで手術手技の評価が可能になるであろう。

本解析は限られた後方視的検討であるが、腹腔内細胞診環境が手術手技よりも重要な予後因子であることが示唆された。癌

性腹水を有する症例に対しては pT1M0 と早期の症例でも予後不良であることから新たな治療戦略の開発が望まれる。

E. 結論

卵巣明細胞腺癌の約半数を占める pT1M0 症例においてリンパ節転移の状況から予後を検証した。全 199 例の pT1M0 症例のうち、リンパ節転移陰性 (pN0) 125 例、陽性 (pN1) 10 例、リンパ節郭清非施行群 (pNx) 64 例の内訳であった。pN1 症例は有意に pN0 症例より無増悪生存は不良であったが、全生存には差がなかった。多無増悪生存に対する独立予後因子は腹腔内の細胞診判定所見 ($p=0.04$) であった。全生存に関与する予後因子は同定できなかった。系統的リンパ節郭清を含む進行期判定手術手技は再発リスクを判定するためには有用であったが、それによる予後向上効果までは期待できなかった。特に癌性腹水陽性症例は手術手技では予後向上は難しく新たな治療戦略が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takano M, et al. Methods of cancer diagnosis, therapy and prognosis. Clear cell carcinoma of the ovary: Prognosis using cytoreductive surgery. Elsevier Academic, in press.
2. Goto T, Takano M, et al. p16INK4a Expression in cytology of ascites and response to chemotherapy in advanced ovarian cancer. International Journal of Cancer, in press.
3. Takano M, et al. The impact of complete surgical staging upon survival in early-staged ovarian clear cell carcinoma: a multi-institutional retrospective study. International Journal of Gynecological Cancer, in press.

4. Takano M, Yokota H, et al. Clinical significance of UDP-glucosyltransferase 1A1*6 upon toxicities of combination chemotherapy of irinotecan and cisplatin in gynecologic cancers: a prospective multi-institutional study. *Oncology*, in press.
5. Takano M, et al. Bowel Perforation Associated with Bevacizumab Therapy in Recurrent Ovarian Cancers without Bowel Obstruction or Bowel Involvement. *Cancer & chemotherapy* 35(11): 1981-1984, 2008.
6. Takano M, Yaegashi N, et al. Low response rate of second-line chemotherapy for recurrent or refractory clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective Japan Clear Cell Carcinoma Study. *Int J Gynecol Cancer*, 18(5):937-942. 2008.
7. Kikuchi Y, Takano M, et al. Successful treatment with weekly paclitaxel and carboplatin combined with trastuzumab in a patient with heavily pretreated metastatic breast cancer. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 141(2): 186-191, 2008.
8. Yamamoto S, Takano M, et al. Clear-cell adenofibroma can be a clonal precursor for clear-cell adenocarcinoma of the ovary: a possible alternative ovarian clear-cell carcinogenic pathway. *Journal of Pathology* 216(1): 103-110, 2008.
9. Takano M, et al. Survival analysis of ovarian clear cell carcinoma confined to the ovary with or without comprehensive surgical staging. *Oncology Reports* 19: 1259-1264, 2008.
10. Yamamoto S, Takano M, et al. Expression of platelet-derived growth factors and their receptors in ovarian clear-cell carcinoma and its putative precursors. *Modern Pathology* 21(2): 115-124, 2008
11. Goto T, Takano M, et al. The involvement of FOXO1 in cytotoxic stress and drug-resistance induced by paclitaxel in ovarian cancers. *British Journal of Cancer* 98(6): 1068-1075, 2008.
12. Goto T, Takano M, et al. Mechanism and functional consequences of loss of FOXO1 expression in endometrioid endometrial cancer cells. *Oncogene* 27(1): 9-19, 2008.
13. 高野政志, 他. 卵巣明細胞癌に対する単一施設での治療経験. *日本婦人科腫瘍学会雑誌* 26(1): 21-27, 2008.
14. 笹秀典, 高野政志, 他. 診断困難であった大腸癌の子宮浸潤例. *日本臨床細胞学会埼玉県支部会誌* 26(7): 26-29, 2008.
15. 河合淳子, 高野政志, 他. 子宮内膜細胞診が診断のキーポイントとなった2例. *日産婦関東連合会誌* 45(3): 280-280, 2008.
16. 今井加納子, 高野政志, 他. 生検組織診と最終組織診の不一致例. *子宮筋層病変生検研究会誌* 8(1): 4-5, 2008.
17. 高野政志, 他: 婦人科癌におけるイリノテカン/シスプラチン療法の有害事象に及ぼすUDP-グルクロン酸転移酵素UGT1A1の遺伝子多型の臨床的重要性. *CPT-11 Frontier 2008 ASCO*: 4, 2008
18. 高野政志: 特殊型癌の診断と治療 卵巣明細胞腺癌. *日本産科婦人科学会雑誌* 60(9): 224-228, 2008
19. 高野政志, 他: 婦人科癌に対するイリノテカン+シスプラチン療法の有害事象におけるUGT1A1*6の影響. *Up-front treatment of gynecologic and breast cancers from 2008 ASCO*: 7, 2008.
20. 高野政志, 他. プラチナ製剤 I シスプラチン(CDDP)/ネダプラチン(COGP).

2. 学会発表

1. Takano M, Yokota H, et al. Clinical significance of UDP-glucosyltransferase 1A1*6 upon toxicities of combination chemotherapy of irinotecan and cisplatin in gynecologic cancers: a prospective multi-institutional study. *Oncology*, in press. et al. Clinical significance of UDP-glucosyltransferase 1A1*6 upon toxicities of combination chemotherapy of irinotecan and cisplatin in gynecologic cancers: A preliminary multi-institutional result. The 44th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2008.06, USA Chicago.
2. Chen LM, Takano M, et al. Oral Presentation Interactive session: Tumor Board: Rare Tumor. The 12th biennial meeting of international gynecologic cancer society (IGCS), 2008.10, Bangkok, Thailand.
3. Miyamoto M, Takano M, et al. Complete remission of metastatic and relapsed uterine cervical carcinoma using weekly administration of bevacizumab and paclitaxel/carboplatin: two case reports. The 12th biennial meeting of international gynecologic cancer society (IGCS), 2008.10, Bangkok, Thailand.
4. Takano M, et al. Complete surgical staging for early-staged ovarian clear cell carcinoma: Is it really necessary for survival improvement? The 12th biennial meeting of international gynecologic cancer society (IGCS), 2008.10, Bangkok, Thailand.
5. Yoshikawa T, Takano M, et al. Half-life of serum CA125 in patients with optimally debulked epithelial ovarian cancer. The 12th biennial meeting of international gynecologic cancer society (IGCS), 2008.10, Bangkok, Thailand.
6. Watanabe A, Takano M, et al. Salvage chemotherapy using gemcitabine and docetaxel in heavily-pretreated and refractory gynecologic cancers. The 12th biennial meeting of international gynecologic cancer society (IGCS), 2008.10, Bangkok, Thailand.
7. Kato M, Takano M, et al. The efficacy of bevacizumab-based chemotherapy for heavily pretreated refractory ovarian carcinomas: a preliminary result. The 12th biennial meeting of international gynecologic cancer society (IGCS), 2008.10, Bangkok, Thailand.
8. Goto T, Takano M, et al. The involvement of FOXO1 in cytotoxic stress and drug-resistance induced by paclitaxel in ovarian cancers. The 12th biennial meeting of international gynecologic cancer society (IGCS), 2008.10, Bangkok, Thailand.
9. 笹 秀則、高野政志、他: ホルモン産生腫瘍一細胞診の観点から 第45回埼玉県医学会、2008.1月、さいたま。
10. 笹 秀則、高野政志、他: 沖縄県立病院に対する産婦人科診療支援. 第53回防衛衛生学会、2008.2月、東京。
11. 大西きぐな、高野政志、他: 腔外に脱出した子宮腺肉腫の1例 第18回埼玉県産婦人科医会婦人科腫瘍研究会、2008.2月、さいたま。
12. 高野政志. クリニカルカンファレンス 特殊型癌の診断と治療-卵巣明細胞腺癌 第60回日本産科婦人科学会学術講演会、2008.4月、横浜。
13. Sasa H, Takano M, et al. Evaluation of cold-knife conization for

- cervical lesions on prognosis and complications 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会、2008.4月、横浜.
14. Goto T, Takano M, et al. Functional analysis of FOXO1 in endometrial cancer cells 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会、2008.4月、横浜.
 15. 加藤雅史、高野政志、他. 過去 20 年間の当科における若年卵巣癌患者に対する妊孕能温存手術後の予後 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会、2008.4月、横浜.
 16. 篠崎悠、高野政志、他: 巨大卵巣明細胞癌の 1 例 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会、2008.4月、横浜.
 17. 吉川智之、高野政志、他: 上皮性卵巣癌における CA125 の半減期(減衰率)についての検討 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会、2008.4月、横浜.
 18. 渡邊昭夫、高野政志、他: ホルモン産生卵巣腫瘍と細胞診—3 例を経験して 第 49 回日本臨床細胞学会、2008.6月、東京.
 19. 吉川智之、高野政志、他: ノボノルゲストレル放出子宮内避妊システムが関与したと考えられる大量性器出血を伴った筋腫分娩の 1 例 第 115 回日本産科婦人科学会関東連合地方部会、2008.6月、東京.
 20. 加藤雅史、高野政志、他: 当科で経験した子宮腺肉腫の 3 症例 第 115 回日本産科婦人科学会関東連合地方部会、2008.6月、東京.
 21. 高野政志、他: UGT1A1 遺伝子多型の塩酸イリノテカン+シスプラチン療法副作用への寄与—個別化治療が必要か?— 第 44 回日本婦人科腫瘍学会学術集会、2008.7月、名古屋.
 22. 吉川智之、高野政志、他: 上皮性卵巣癌における初回治療中の CA125 の nadir 値についての検討 第 44 回日本婦人科腫瘍学会学術集会、2008.7月、名古屋.
 23. 山本宗平、高野政志、他: 染色体欠失パターン解析による卵巣明細胞腺線維腫から明細胞腺癌への多段階進展の証明 第 44 回日本婦人科腫瘍学会学術集会、2008.7月、名古屋.
 24. 喜多恒和、高野政志、他: . 多剤耐性卵巣がん患者に対する bevacizumab+パクリタキセル+カルボプラチン併用療法の有用性 第 44 回日本婦人科腫瘍学会学術集会、2008.7月、名古屋.
 25. 菊池良子、高野政志、他: 卵巣癌における Connective Tissue Growth Factor (CTGF) の発現の検討 第 44 回日本婦人科腫瘍学会学術集会、2008.7月、名古屋.
 26. 加藤雅史、高野政志、他: 卵巣明細胞腺癌発生過程における HIF-1 α 発現の意義 第 44 回日本婦人科腫瘍学会学術集会、2008.7月、名古屋.
 27. Yamamoto S, Takano M, et al. The actinin-4 may be an oncogene in 19q13 region in human ovarian cancers. 第 67 回日本癌学会学術総会、2008.10月、名古屋
 28. 三輪敦子、高野政志、他: 婦人科悪性腫瘍の診断における針生検の有用性 第 9 回子宮筋層病変生検研究会、2008.11月、金沢.
 29. 三輪敦子、高野政志、他: 子宮内膜細胞診が診断のキーポイントとなった 2 例 第 116 回日本産科婦人科学会関東連合地方部会、2008.11月、宇都宮.
 30. 渡邊昭夫、高野政志、他: 前治療抵抗性の婦人科癌に対するゲムシタビンとドタキセル併用療法の使用経験. 第 116 回日本産科婦人科学会関東連合地方部会、2008.11月、宇都宮.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)
1. 特許取得
 1. 本田一文、高野政志、他: (財) ヒューマンサイエンス振興財団 特願 2007-257918 (適応拡大), α -アクチニン-4 遺伝子の発現を指標とした癌の診断法, 2008.7月
 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

上皮性卵巣癌の経過観察に関する検討

研究分担者 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

卵巣癌の初回治療後の経過観察方針を再検討する目的で、再発卵巣癌症例の治療成績を解析した。1990年1月から2005年12月に初回治療を開始し、その後当院で再発治療した上皮性卵巣癌症例 254 例を対象とし、その臨床的・病理学的因子と治療成績を検討した。対象症例の平均年齢は 56.0 歳 (範囲 28.8-81.7 歳) であった。初回治療開始から再発までの期間(無病期間)の中央値は 12.8 ヶ月 (95%信頼区間 11.7-14.0 ヶ月) で、再発部位は腹腔内臓器が多く、再発診断の際に最初に認めた異常・診断理由は腫瘍マーカー上昇が 158 例 (62.2%) と多く、臨床症状によるものは 82 例 (32.3%)、画像診断によるものは 14 例 (5.5%) であった。再発卵巣癌の再発後生存期間の中央値は 17.0 ヶ月 (95%信頼区間 12.7-21.3 ヶ月)、で再発までの無病期間が長いほど再発後の生存期間が延長する傾向にあった。

A. 研究目的

悪性腫瘍の診療は、その腫瘍の病名と進行期を確定するために画像診断や組織検査を行う診断、その疾病の完治を目指して手術や放射線・化学療法を行う治療、その後の再発や再燃を検討する経過観察の 3 要素から成り立っている。この中で最も精力的に行われているのが治療であり、診断は治療に大きな影響を与えるため比較的関心を持たれており、現実に研究・報告の内容のほとんどが治療や診断に関する内容で、経過観察に関する報告はほとんど見られない。日本婦人科腫瘍学会編集の卵巣癌治療ガイドラインでは、治療後 1 年は 1~2 ヶ月毎、~2 年は 2~3 ヶ月毎、~3 年は 3~4 ヶ月毎、~5 年は 4~6 ヶ月毎、5 年以降は 6~12 ヶ月毎の受診・検査を推奨しているが、この科学的根拠は示されていない。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドライン (v. 2009) では ~2 年は 2~4 ヶ月毎、~5 年は 3~6 ヶ月毎 5 年以降は

12 ヶ月毎の受診を推奨しており、日本より大まかな設定である。また経過観察中の検査として来院毎の腫瘍マーカー検査は推奨しているが、画像診断は腫瘍マーカーの上昇や臨床的に再発を疑う所見がある場合に推奨しているが、これも十分な根拠がある訳ではない。

そこで今回は当院で治療した再発卵巣癌症例の治療成績を解析し、経過観察方針を検討した。

B. 研究方法

1990年1月から2005年12月に初回治療を開始し、その後当院で再発治療した上皮性卵巣癌症例を対象とし、臨床的・病理学的因子と治療成績を検討した。

進行期は原則としてFIGO進行期分類・pTNM分類を用い、手術により摘出した臓器の病理学的所見をもとに決定した。組織型は原則として治療開始時に採取された組織標本をもとに診断した。

生存分析にはKaplan-Meire法を用いた。

統計解析はSPSS 16.0Jを用い、 $p < 0.05$ の場合には統計学的に有意とした。

(倫理面への配慮)

解析には、予め臨床的・病理学的項目を臨床研究のために、個人を特定できない形態で使用することを説明し、文書による同意が得られた症例を対象とした。

C. 研究結果

対象となった再発卵巣癌症例は254例、年齢は平均56.0歳(範囲28.8-81.7歳)であった。初回治療時のFIGO進行期はI期が27例(10.6%)、II期28例(11.0%)、III期146例(57.5%)、IV期53例(20.9%)で、組織型は漿液性腺癌が145例(57.1%)、類内膜腺癌53例(20.9%)、粘液性腺癌11例(4.3%)、明細胞腺癌23例(9.1%)、未分化癌他22例(8.7%)であった。初回治療時に手術は227例に行われ、optimalに腫瘍が摘出されたのは111例(43.7%)、suboptimalであったのが116例(45.7%)、手術が行われなかったものが27例であった。初回治療時に化学療法は237例に投与され、PTX+CBDCA/DTX+CBDCAが92例(36.2%)、CDDP+ADM+CPA/CDDP+CPAが63例(24.8%)、CBDCA+ADM+CPA/CBDCA+CPAが32例(12.6%)、CBDCA+CDDPが28例(11.0%)、その他が25例(9.8%)であった。

初回治療開始から再発までの期間(無病期間)を検討したところ、中央値は12.8ヶ月(95%信頼区間11.7-14.0ヶ月)で、無病期間が<1年の症例は114例(44.9%)、1-2年の症例は79例(31.1%)、2-3年の症例は35例(13.8%)、>3年の症例は26例(10.2%)であった。無病期間を年次毎に比較したが1990-1995年の中央値は11.0ヶ月(7.4-14.6ヶ月)、1996-2000年は14.2ヶ月(11.4-16.9ヶ月)、2001-2005年12.1ヶ月(10.9-13.2ヶ月)であった。

対象症例の再発部位を検討したところ、脳・癌性髄膜炎が4例(1.6%)、肺・癌性胸膜炎が20例(7.9%)、腹腔内・癌性腹膜炎が147例(57.8%)、肝実質が39例(15.4%)、脾実質が14例(5.5%)、骨盤内

が48例(18.9%)、膣・膣断端が9例(3.5%)、骨が5例(2.0%)、皮膚・皮下が2例(0.8%)、頸部リンパ節が17例(6.7%)、腋窩リンパ節が2例(0.8%)、縦隔リンパ節が8例(3.1%)、傍腹部大動脈リンパ節が23例(9.1%)、骨盤リンパ節が7例(2.8%)、鼠径リンパ節が7例(2.8%)、部位不明が9例(3.5%)で、腹腔内臓器への再発が多い傾向にあった。

再発診断の際に最初に認めた異常・診断理由を検討したところ、臨床症状がなかったものが172例(67.7%)で、この中で腫瘍マーカー上昇を認めたものが158例(62.2%)、画像診断によるものが14例(5.5%)であった。再発診断が臨床症状によるものは82例(32.3%)で、内訳は腹部腫瘍増大によるものが42例(16.5%)、腹水貯留・増量が16例(6.3%)、胸水貯留・増量が9例(3.5%)、腸閉塞が2例(0.8%)、癌性疼痛が2例(0.8%)、頸部・鼠径リンパ節腫大によるものが4例(1.6%)、膣断端に腫瘍が確認されたものが7例(2.8%)で、骨盤内・腹部腫瘍による症状が多かった。

再発卵巣癌全体の生存率は1年で60.0%、2年39.8%、3年28.2%、5年11.2%で生存期間の中央値は17.0ヶ月(95%信頼区間12.7-21.3ヶ月)であった。生存期間を年次別に検討すると1990-1995年は中央値が11.0ヶ月(95%信頼区間6.4-15.7ヶ月)、1996-2000年は25.4ヶ月(95%信頼区間16.1-34.7ヶ月)、2001-2005年は16.3ヶ月(95%信頼区間8.3-24.2ヶ月)であった。再発時期による検討では無病期間が<1年の症例の生存期間の中央値は8.3ヶ月(95%信頼区間6.0-10.6ヶ月)、1-2年の症例は23.8ヶ月(95%信頼区間14.3-33.3ヶ月)、2-3年の症例は33.0ヶ月(95%信頼区間14.2-51.7ヶ月)、>3年の症例は54.4ヶ月(95%信頼区間44.6-64.1ヶ月)で、無病期間が長いほど再発後の生存期間が延長する傾向にあった。

D. 考察

再発悪性腫瘍の治療成績は一般に不良であり、これは卵巣癌においても同様である。1990-2005年の当院の治療成績をみても卵巣癌の初回治療例の5年生存率は57.7%であるのに対し、再発症例の5年生存率は11.2%であった。再発症例の治療成績が悪い理由として、再発部位・時期が多岐にわたり、いつどこに再発するか予想が難しく、早期診断が難しいこと、再発した場合には病巣が多発している場合が多く、手術や放射線治療などの局所療法が適用しにくいこと、またすでに初回治療されているため放射線治療が十分投与できなかつたり、化学療法の奏効性が低かつたりすること、が考えられる。

このような状況であるため、卵巣癌の初回治療後の経過観察は、その目的を十分示せないでいる。一般に頻回に通院するのは再発の早期診断が目的となるが、再発の場合には早期診断が治療成績の改善につながらない。早期診断で完治は難しいが、以後の再発治療におけるQOLの維持が主な目的であるが、QOL自体を評価するのが難しいため、これも十分な目的とはいえない。すると頻回に通院による経過観察は、臨床的な意義が少なく、唯一患者さんが安心するなどの精神的な効能のみと考えられる。すると初回治療後の経過観察は、治療成績などの臨床統計作成のための年1回程度の定期通院のみで、臨床的には十分であることになってしまう。

研究目的に記した日本婦人科腫瘍学会のガイドラインの経過観方針や、NCCNのガイドラインの方針は、科学的根拠のほとんどないものであるが、現在までの多くの経験をもとにしたもので、内容から推察すると再発後のQOL維持と患者さんの精神的安定が主な目的と考えられる。本来ならこれら目的を明確にした上での診療が望ましいのではあるが、実際はなかなか難しい。

E. 結論

今回の検討は、経過観察に関するこれら臨床的な問題を明確にし、解決することを目的としていたが、残念ながら十分な結果が得られなかった。悪性腫瘍の経過観察はその目的が明確でないため、臨床検討は非常に難しいが、今後は再発後生存期間と同様にQOLなども対象とした評価・解析が望まれる。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Onda T, Nakanishi T, Iwasaka T, Konishi I, Kamura T, Yoshikawa H: Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0206. *Gynecol. Oncol.* in press.
2. Katsumata N, Kamura T, Nakanishi T, Ochiai K, et al. Phase II clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin (JNS002) in Japanese patients with mullerian carcinoma (epithelial ovarian carcinoma, primary carcinoma of fallopian tube, peritoneal carcinoma) having a therapeutic history of platinum-based chemotherapy: a Phase II Study of the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Jpn J Clin Oncol.* 38(11):777-785. 2008.
3. Hosono S, Nakanishi T, et al: Reduced risk of endometrial cancer from alcohol drinking in Japanese. *Cancer Sci.* 99(6):1195-1201. 2008.

4. 中西 透、他：子宮体癌治療後の経過観察に関する考察 東海産科婦人科学会雑誌、44:79-83、2008.

2. 学会発表

1. 梶山広明、中西 透、他：再発・再燃卵巣癌の大規模長期生存解析 633症例の4大組織型別、予後解析を通して 日本産科婦人科学会学術講演会、2008年4月、横浜.
2. 鈴木史朗、中西 透、他：肉眼的に残存腫瘍を認めなかった卵巣明細胞腺癌205例の術式別予後解析 第60回日本産科婦人科学会学術講演会、2008年4月、横浜.
3. 細野覚代、中西 透、他：日本人女性におけるアルコール摂取と子宮内膜癌のリスクについての検討 第60回日本産科婦人科学会学術講演会、2008年4月、横浜.
4. 中西 透：子宮頸部腺系病変の診断と治療 子宮頸部腺癌に対する当院での治療経験と成績 第44回日本婦人科腫瘍学会学術集会、2008年7月、名古屋.
5. 伊藤則雄、中西透、他：当院におけるクリニカルパスの現状と今後の課題について 第123回東海産科婦人科学会、2008年9月、名古屋.
6. 水野美香、中西 透、他：I、II期子宮頸部腺癌の治療成績 第46回日本癌学会総会学術集会、2008年10月、名古屋.
7. 細野覚代、中西 透、他：日本人における Human-Leukocyte-Antigen-A アレルと子宮頸癌リスクとの関連 (Association between Human-Leukocyte-Antigen-A alleles and risk of cervical cancer in Japanese women) 第46回日本癌学会総会学術集会、2008年10月、名古屋.

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 TGF-beta 経路の解析

研究分担者 小西郁生 京都大学大学院医学研究科 婦人科学産科学・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、これが卵巣癌患者の主たる予後不良因子である。しかし、この播種性転移に関わるシグナル伝達機序は未だ不明であり、特にシグナルに関わる遺伝子のエピジェネティックな変化についてはほとんど知られていない。

本研究では、マイクロアレイを用いた、卵巣癌におけるゲノムワイドなメチル化遺伝子の探索を通じて、メチル化が TGF-beta 活性を抑制していることを明らかにした。そして、卵巣癌ではメチル化遺伝子群の発現亢進と TGF-beta 活性亢進が播種性転移巣で生じていることを明らかにした。これらの結果は、エピジェネティックな変化が、TGF-beta 活性を亢進させることで、播種性転移を促進させていることを示唆している。さらに、TGF-beta 阻害剤 A-83-01 は、マウス卵巣癌播種性転移モデルにおいて、マウスの予後を延長させた。したがって、TGF-beta 阻害剤は卵巣癌の治療薬として有用であると考えられる。

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シグナル伝達機序とエピジェネティクスを解析し、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治療法開発を目指す。

B. 研究方法

1) 卵巣癌細胞株 43 種類に脱メチル化剤 5Aza-dC を添加し、Affymetrix 社 U133A gene chip を用いてマイクロアレイを行い、その発現変化のパターンによって、メチル化遺伝子を予測、検証した。そして、それらのメチル化遺伝子群の性質を元に、メチル化がどのシグナル経路に影響を与えているかを調べた。2) メチル化遺伝子群の発現が大網転移巣と原発巣でどのように異なるか、Web のマイクロアレイデータセット (GEO dataset) で検討し、さらにシグナル伝達経路との相関を調べた。3) 予測された遺伝子について、メチル化と発現の相関を調べた。そして、卵巣癌臨床サンプルにおいて、原発巣と転

移巣の間で発現差があるか調べた。4) HM-1 細胞株を B6C3F1 syngenic mouse に用いたマウス卵巣癌播種性転移モデルにおいて、シグナル経路阻害剤の治療効果を調べた。

(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。動物実験は大学動物実験委員会からの承認を得て行った。

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

1) 5Aza-dC 添加により発現上昇が顕著なメチル化候補 360 遺伝子を抽出した。その中で 20 遺伝子中 20 遺伝子 (100%) において、メチル化を確認した。それらの遺伝子の中には TGF-beta シグナルの性質、すなわち、細胞分化、増殖抑制、血管新生、免疫、細胞接着、細胞運動といった性質をもつ遺伝子が多く含まれていた。2) メチル化遺伝子群は発現が強く相関する約 100 遺伝子からなる遺伝子クラスター

一を形成し、その発現は TGF-beta 活性と強く正の相関を示した。そして大網転移巣では原発巣に比して、メチル化遺伝子群の発現と TGF-beta 活性が亢進していた。3) 卵巣癌細胞株において、脱メチル化剤 5Aza-dC を添加すると、TGF-beta 活性が亢進した。そして、TGF-beta 活性を亢進させる上流分子として重要な THBS1 と TGFBR2 のメチル化と遺伝子発現を卵巣癌細胞株において調べたところ、それらの逆相関を認めた。卵巣癌臨床サンプルにおいて、原発巣に比して大網転移巣で THBS1 および TGFBR2 タンパク発現の亢進を認めた。4) TGF-beta 阻害剤 A-83-01 は、卵巣癌播種性転移モデルにおいて、有意にマウスの予後を改善させた。

D. 考察

TGF-beta シグナルは epithelial-mesenchymal-transition (EMT) を介して、癌の浸潤、転移を促進させることが知られている。卵巣癌細胞の播種性転移において、エピジェネティックな機序を介した TGF-beta シグナルの亢進が生じており、その阻害剤は卵巣癌の治療に役立つことが示唆された。

E. 結論

卵巣癌細胞の播種性転移において、TGF-beta シグナルが重要である。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Li K, Konishi I, et al.: Clinical significance of the NKG2D ligands, MICA/B and ULBP2 in ovarian cancer: high expression of ULBP2 is an indicator of poor prognosis. *Cancer Immunol Immunother.* in press
2. Liu M, Konishi I, et al.: Classification using hierarchical clustering of tumor-infiltrating

immune cells identifies poor prognostic ovarian cancers with high levels of COX expression. *Mod Pathol.* in press

3. Onda T, Konishi I, Kamura T, Yoshikawa H, et al. Phase III trial of upfront debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Jpn J Clin Oncol.* 38(1):74-77, 2008.
 4. Sugiyama T, Konishi I: Emerging drugs for ovarian cancer. *Expert Opin Emerging Drugs*, 13(3): 523-536, 2008.
 5. Horiuchi A, Konishi I, et al: Overexpression of RhoA enhances peritoneal dissemination of ovarian carcinoma cells: RhoA suppression with Lovastatin may be useful for the treatment for disseminated metastases. *Cancer Sci*, 99(12): 2532-2539, 2008.
 6. 万代昌紀、小西郁生: 卵巣癌の早期診断、産婦人科の実際、57(11): 1704-1711, 2008.
 7. 安田 允、小西郁生、他: 表層上皮性卵巣癌に対する初回化学療法としての Docetaxel/Carboplatin (DC) 療法の検討. *日本婦人科腫瘍学会雑誌*, 26(2): 149-154, 2008.
2. 学会発表
1. 山村省吾、小西郁生、他: BIGH3, target of methylation in ovarian cancer is up-regulated in omental metastasis. 第 67 回日本癌学会、2008 年 10 月、名古屋.
- #### 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

多剤治療後再発卵巣癌に対する塩酸ジェムシタビン治療の有効性

研究分担者 星合 昊 近畿大学医学部 産科婦人科学教室・教授

研究要旨

多剤治療が行われた再発卵巣癌に対する塩酸ジェムシタビン単剤治療の有効性について検討した。多剤治療既往を有する本邦婦人においても塩酸ジェムシタビン 1000mg/m², days 1, 8, 15 の投与が可能であり、overall response rate は 17.9%, median survival period は 11.2 か月であった。

A. 研究目的

多剤治療後再発上皮性卵巣癌における塩酸ジェムシタビン治療の有効性について検討を行った。

B. 研究方法

2 レジメン以上の治療既往を有する再発卵巣癌患者を対象に院内臨床第2相試験を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は近畿大学医学部附属病院臨床試験審査委員会による承認を得て行われた。

C. 研究結果

28名が登録され、23名（81.1%）で塩酸ジェムシタビン 1000mg/m², days 1, 8, 15 の投与が可能であった。Overall response rate は 17.9%, median time to progression は 8.8 か月、median survival period は 11.2 か月であった。

D. 考察・E. 結論

塩酸ジェムシタビンは多剤治療後再発卵巣癌に対する有効性が期待される薬剤である。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Watanabe Y, Hoshiai H, et al. Feasibility study of docetaxel and nedaplatin for recurrent squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Anticancer Res. 28(4C): 2385-2388. 2008.
2. Watanabe Y, Hoshiai H, et al. :Phase II study of single-agent gemcitabine in heavily pretreated Japanese patients with recurrent ovarian cancer. Int J Clin Oncol 13(4): 345-348, 2008.
3. 小谷泰史、星合 昊、他：腹腔鏡下子宮筋腫核出術(LM)に対する術前 GnRH アゴニスト療法の有効性の検討、産婦人科の進歩、60(2):190. 2008.

2. 学会発表

1. 江藤智磨、星合 昊：多剤治療後再発卵巣癌に対する塩酸ジェムシタビンの有効性に関する院内臨床第2相試験成績。第95回近畿産科婦人科学会腫瘍研究部会、11月9日、2008. 大阪

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

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

当施設における卵管癌の臨床病理学的検討

研究分担者 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

婦人科悪性腫瘍の中でも卵管癌は進行すると卵巣癌や腹膜癌との区別がつかず、その自然史や適切な治療法の確立が十分なされていない。当施設で取り扱った明らかに卵管癌と診断される14例について、その臨床病理学的特徴を検討した。卵管に限局するIa期は2例(14%)と少数であった。Ⅲ、Ⅳ期の進行癌4例を含む全症例で、無病5年生存率は58.9%と比較的良好であった。特に近年卵巣癌の標準治療である白金製剤とタキサン製剤併用療法を施行した症例では再発を認めておらず、現状で行われている治療が妥当であることが示唆された。

A. 研究目的

婦人科で取り扱われる腹腔内に進行したmuller管由来の悪性腫瘍の一つに卵管癌がある。この腫瘍は卵管という解剖学的特異性と現在使用されている厳しい診断基準により実際に診断される頻度は極めて少ない腫瘍である。進行すると卵巣癌、腹膜癌或いは子宮体癌との区別が困難となるからである。従って、現在我々が治療している腹腔内に進行したミューラー管由来器官原発悪性腫瘍の中には実際には卵管癌であるものが一定頻度含まれていることになる。

現状では腹腔内に進行したこれらの癌は癌減量手術と白金製剤とタキサン製剤の併用療法を標準治療として治療が行われている。これらの治療が真に妥当であるか否かについては、明らかに卵管癌と診断される症例についてその治療に対する反応を調べる必要がある。単施設での症例は少ないため、多施設で症例を集積して検討することが必要であるが、本研究はそのパイロットスタディとして単施設での検討を行った。

B. 研究方法

1978年から2008年の30年間に当科で手術を行った症例のうち開腹手術例で、明らかな卵管癌と診断されるものは14例であった。卵管癌が疑われても卵巣や子宮内膜に原発巣との区別ができない病変が存在するものは全て除外した。診療録及び病理組織標本を検討することにより、臨床的因子及び病理組織学的因子を抽出した。

(倫理面への配慮)

いずれの症例も治療前に治療の同意が書面にて得られていた。2000年以降の症例においては、摘出標本等の臨床材料を将来の研究のために使用する場合がある旨の包括同意書が治療前に得られていた。

また、この研究は当院単施設の過去の症例の診療録からの調査研究であり、院内の倫理委員会規定により倫理委員会の承認は不要とされた。個人情報も匿名化特定不能の情報であるため、院外に情報を開示することは可能であると考えられた。

C. 研究結果

1) 臨床的特徴

年齢は49歳から76歳に分布しているが、その中央値は68.5歳（平均66.5歳）と極めて高齢に偏っていた。卵巣癌に準じた臨床進行期は、Ⅰ期4例、Ⅱ期6例、Ⅲ期3例、Ⅳ期1例であった。Ⅳ期の1例は後腹膜リンパ節から左頸部リンパ節に転移を伴った例であった。Ⅲ期の3例は、大動脈周囲リンパ節転移及び大網に2cm以上の転移巣を形成していた1例、骨盤腹膜及び骨盤内リンパ節転移1例、大動脈周囲リンパ節転移のみの1例であった。いずれの症例も卵巣には表層の顕微鏡的播種か或いは全く病変を認めなかった。卵管内に限局しⅠa期と診断されたものは1例のみであった。術前に卵管癌が疑われたのは2例のみで、他例は術中に卵管癌を疑い、術後病理診断で確定した。最大腫瘍径は3cmから18cmに分布しており、平均6cmであった。左側7例、右側7例と左右差はなかった。組織型は、漿液性腺癌10例、移行上皮癌2例、類内膜腺癌1例、明細胞腺癌1例であった。分化度はgrade 1, 2がそれぞれ1例ずつ、他は全てgrade 3であった。明らかな脈管侵襲が認められたものは3例のみであった。手術術式は2例については子宮全摘出術及び両側付属器摘出術のみが行われていたが、他は全て卵巣癌に準じた根治術或いは腫瘍減量術が行われていた。この結果、2cm以上の腫瘍の残存が認められたのは1例のみであった。術後治療として過去の2例に対しては放射線による全骨盤外部照射が行われていたが、他の全例に対して化学療法が施行されていた。化学療法の内容は、6例に対して白金製剤とタキサン製剤の併用療法、CP或いはCAP療法が6例であった。14例の無病5年生存率は58.9%と比較的良好であった。特に白金製剤とタキサン製剤の併用療法を術後に行った6例は6ヶ月から7年に分布しているが全例が無病生存中である。

D. 考察

卵管癌に対しては、卵巣癌と同様に白金製剤が効果があることが知られて以来、卵巣癌とほぼ同様の治療が行われてきた。タキサン製剤の出現以前には卵巣癌に対する化学療法は卵管癌に対してもほぼ同等の効果や予後改善効果があることが示されている。しかし、タキサン製剤出現後の多くの研究は、卵巣癌、腹膜癌、卵管癌全てを同等に取り扱って包括した治療成績を報告しているものが多い。腹膜癌については、同等の治療を行った場合、卵巣癌に比較しその予後は不良であることが既に示されているが、卵管癌については不明な点が多い。

進行して卵巣癌、腹膜癌との区別が困難な進行卵管癌については個別にその治療成績を検討することは現段階では不可能であるが、鑑別可能な症例について卵管癌についてのみでも現況の治療の妥当性を検討することは必要であろう。

過去30年間の症例を検討したが、卵管癌と明らかに診断される症例は14例にすぎず、特に卵管内に限局したいわゆるⅠa期初期癌が2例(14%)しか存在しなかった。この癌の発生が真に稀であり、或いは発生しても周囲への進展が急速に進行して卵巣癌等との区別がつかなくなることが推測される。

卵管癌の臨床病理学的特徴は過去の報告と同様の結果であり、低分化漿液性が多く、腹膜播種だけでなくリンパ行性転移も多い特徴を有していた。

本研究では比較的早期の割合が多いこともあるが、卵管癌が卵巣癌に準じた手術治療と術後の化学療法により比較的良好的な治療成績を得ていることが分かった。特に近年卵巣癌の標準治療となっている白金製剤とタキサン製剤の併用療法による治療により極めて高い無病生存が得られていることが判明した。リンパ節転移が比較的多いとされているこの癌腫においても、リンパ節郭清を伴う標準手術と術後の白金製剤とタキサン製剤の併用療

法が妥当な治療であることが確認されたと考える。

E. 結論

当施設での明らかな卵管癌14例の臨床病理学的検討を行った。Ⅲ、Ⅳ期の進行癌4例を含む全症例で、無病5年生存率は58.9%と比較的良好であった。特に近年卵巣癌の標準治療である白金製剤とタキサン製剤併用療法を施行した症例では再発を認めておらず、現状で行われている治療が妥当であることが示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 有吉和也、齋藤俊章. 婦人科がん化学療法 up to date, 子宮頸癌、再発に対するレジメンとその有効性. 臨床婦人科産科 62(5): 692-695, 2008.
2. Suehiro Y, Saito T, et al. Aneuploidy predicts outcome in patients with endometrial carcinoma and is related to lack of CDH13 hypermethylation. Clin Cancer Res 14(11):3354-3361, 2008.

2. 学会発表

1. 築詰伸太郎、齋藤俊章、他:子宮体部類内膜腺癌 FIGO I c 期における臨床病理学的予後因子の検討, 第60回日本産科婦人科学会学術講演会, 4月12日-15日、2008. 横浜.
2. 岡留雅夫、齋藤俊章、他:婦人科手術後に発生する肺塞栓症の危険因子に関する検討, 第44回日本婦人科腫瘍学会学術集会, 2008年7月17日-19日、名古屋.
3. 萩原聖子、齋藤俊章、他:子宮頸癌Ⅱb期における広汎性子宮全摘出術と根治的放射線治療の比較検討. 第46回日本癌治療学会総会、10月30日-11

月1日、2008. 名古屋.

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・臨床的研究
卵巣明細胞癌に対する CPT-11 と cisplatin 併用初回化学療法/後方視的検討

研究分担者 落合 和徳 東京慈恵会医科大学 産婦人科・教授

研究要旨

教室で経験した卵巣明細胞癌 20 例に対し、CPT-11 (60mg/m² 1 週ごと 3 回を 1 コース) とシスプラチン (60mg/m² 4 週ごと) 併用化学療法を first line で施行し、その有用性を後方視的に検討した。症例当たり 5 コース、計 101 コースを施行した。3 例の測定可能病変を有する患者のうち 2 例に CR を認め、それぞれの CR 期間は 7 ヶ月と 15 ヶ月であった。1 例は SD で無増悪期間は 5 ヶ月であった。5 年無病生存率は 51%、5 年全生存率は 69% であった。Grade 3, 4 の有害事象で頻度が高かったものは、好中球減少で 20 症例中 10 例 (50%) に、また 101 コース中 27 コース (26.7%) に認められた。貧血は 5 症例 (25%)、9 コース (8.9%) であった。5 コースの完遂率は 20 例中 17 例 (85%) で、初回化学療法として期待できる。

A. 研究目的

明細胞癌は上皮性卵巣癌の中で予後不良な組織亜型であることはよく知られている。卵巣癌の標準化学療法はパクリタキセル (PTX) とカルボプラチンの併用療法 (TC 療法) であるが、漿液性腺がんに対する奏効率が 72.5% であるのに対し、明細胞癌では 11.1% であったという報告がある。CPT-11 はカンプトテシンの半合成誘導体で卵巣癌にも適応を有する抗がん剤であるが、シスプラチンとの間に交差耐性を示さず、おもな毒性が重複しないことから両者の併用が検討されている。

今回教室で経験した明細胞癌症例に対する CPT-11/cisplatin 併用療法を解析し、初回化学療法の妥当性について検討した。

B. 研究方法

1996 年から 2002 年の間に慈恵医大婦人科病棟で初回手術を受けた卵巣明細胞癌症例 18 例、他院で初回手術を行った 2

例に対し、術後初回化学療法として CPT-11 (60mg/m² 1 週ごと 3 回を 1 コース) とシスプラチン (60mg/m² 4 週ごと) 併用化学療法を施行した。症例の進行期別分布は Ia 期 2 例、Ic 期 8 例、IIa 期 1 例、IIc 期 1 例、IIIb 期 1 例、IIIc 期 3 例、IV 期 4 例であった。セカンドルック手術 (SLL) は 12 例に施行した。

C. 研究結果

初回手術療法後 13 例では残存腫瘍なし、2 cm 以下 2 例、2 cm 超える症例は 5 例であった。CPT-11/cisplatin 療法の施行コース数は 2 コース 1 例、3 コース 1 例、4 コース 1 例、5 コース 9 例、6 コース 8 例であった。

Grade 3, 4 の有害事象で頻度が高かったものは、好中球減少で 20 症例中 10 例 (50%) に、また 101 コース中 27 コース (26.7%) に認められた。貧血は 5 症例 (25%)、9 コース (8.9%) であった。5

コースの完遂率は 20 例中 17 例 (85%) であった。

画像診断で治療効果が確認できたのは 3 例で、うち 2 例に CR (66%)、SDI 例が認められた。SLL の施行された 12 例のうち 9 例 (75%) は陰性、3 例 (25%) は陽性であった。SLL 陰性症例のうち 1 例が 27 ヶ月後に原病死、2 例が坦癌 (30 ヶ月、89 ヶ月) であったが 6 例は無病生存している。SLL 陽性症例 3 例のうち 2 例は原病死 (14 ヶ月、31 ヶ月)、1 例は無病生存中である (55 ヶ月)。

5 年無病生存率は 51%、5 年全生存率は 69%であった。

D. 考察

TC 療法が卵巣癌の標準的化学療法とされているが、これを支持する多くの大規模臨床試験は欧米でなされたものであり、明細胞癌症例は全体の 3-4%程度である。したがって仮に明細胞癌に対する効果が低くても、試験結果に影響を及ぼすとは考えられない。しかしながら本邦の明細胞癌の頻度は 15%ほどと報告されており、これを漿液性腺がんと同列に論ずることに意義が残る。近年の基礎的検討から CPT-11/cisplatin 併用療法の明細胞癌に対する効果が期待されているところである。本研究の結果からもその方向性が強く支持される。

E. 結論

卵巣明細胞癌に対する CPT-11/cisplatin 併用療法の初回化学療法での妥当性を検討した。少数例の後方視的検討ではあるが、本研究における有効率、有害事象、無病生存率、全生存率などの結果は、現在進行中の前方視的研究の参考になる。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Saeki T, Ochiai K, et al. No increase of breast cancer incidence in Japanese women who received hormone replacement therapy: overview of a case-control study of breast cancer risk in Japan. *Int J Clin Oncol*, 13(1):8-11, 2008.
2. Katsumata N, Kamura T, Nakanishi T, Ochiai K, et al. Phase II clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin (JNS002) in Japanese patients with mullerian carcinoma (epithelial ovarian carcinoma, primary carcinoma of fallopian tube, peritoneal carcinoma) having a therapeutic history of platinum-based chemotherapy: a Phase II Study of the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Jpn J Clin Oncol*, 38(11):777-785, 2008.

2. 学会発表

1. Hirai Y, Katsumata N, Ochiai K, et al. Phase II study of S-1 in patients with advanced or recurrent cervical cancer. *J Clin Oncol* 26, 296S, 2008.

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

癌抑制蛋白 human Scribble に関する研究

研究分担者 中川俊介 東京大学医学部附属病院 女性外科・助教

研究要旨

癌抑制蛋白 human Scribble は HPV の E6 癌蛋白によりユビキチン化を介して分解を受ける。human Scribble は細胞極性の決定因子であり、子宮頸部病変の進行に伴い分解を受けることが知られている。本研究により、human Scribble はアポトーシスの過程において分解を受ける death substrate であることが明らかとなった。

A. 研究目的

癌抑制蛋白 human Scribble は HPV の E6 癌蛋白によりユビキチン化を介して分解を受ける。この癌抑制蛋白のアポトーシス過程への関与を示すため、本研究を行なった。

B. 研究方法

human Scribble がアポトーシスによりキヤススペース依存性に切断を受けるかを培養細胞に UV を照射することにより、検討した。この切断がキヤススペース阻害剤により阻害されるかを検討した。

（倫理面への配慮）

特に不要

C. 研究結果

human Scribble は UV 照射等のアポトーシス誘導の過程において、分解を受け、その分解はキヤススペース依存性であることが分かった。human Scribble はアミノ酸番号 504 番で切断されることが示された。

D. 考察

野生型の human Scribble を発現させた細胞は UV 照射により adherens junction (AJ) の崩壊を来したが、アミノ酸番号 504 番アスパラギンを他のアミノ酸に置換した変異体を発現させた細胞では、human Scribble はアポトーシス過程において分解されず

AJ の崩壊も来さないことより、この蛋白の分解がアポトーシス進行に関与する。以上より human Scribble は新規の death substrate であることが示され、現在その卵巣癌での発現を検討している。

E. 結論

HPV の E6 癌蛋白によりユビキチン化を介して分解を受ける癌抑制蛋白 human Scribble のキヤススペースによる分解はアポトーシスの進行において重要な役割を持つ。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sone K, Nakagawa S, et al. hScrib, a human homologue of Drosophila neoplastic tumor suppressor, is a novel death substrate targeted by caspase during the process of apoptosis. Genes Cells, 13(7):771-785, 2008.
2. Zhao L, Nakagawa S, et al. Cellular mechanisms of growth inhibition of human endometrial cancer cell line by an antagonist of growth

hormone-releasing hormone. Int J
Oncol. 32(3): 593-601, 2008.

2. 学会発表
 1. 渡邊 善、中川 俊介、他：early stage
で発見された子宮頸部小細胞癌の2例
第115回日本産科婦人科学会関東連合
地方部会、6月15日、2008、東京.
 2. 塚崎 雄大、中川 俊介、他：術後敗
血症性ショックにエンドトキシン吸着
療法が著効した症例 第115回日本産
科婦人科学会関東連合地方部会、6月
15日、2008、東京.

- 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

進行卵巣がん治療におけるイリノテカンの有用性に関する研究

研究分担者 横田 治重 埼玉県立がんセンター 婦人科・科長兼部長

研究要旨

再発または一部の組織型の上皮性卵巣がんに対する化学療法として、効果が期待されているイリノテカン/シスプラチン療法について、①イリノテカン代謝経路に関わる遺伝子多型と副作用の関係を検討し、遺伝子多型が血液毒性・消化器毒性と関係することを示した。②いわゆる paclitaxel/carboplatin(TC) 療法抵抗性卵巣がん症例に対する irinotecan/cisplatin(CPT-P) 療法の有用性を検討した。TC 抵抗性卵巣がんに対する CPT-P 療法(60mg/m²:d1, 8, 15, 60mg/m²:d1)の奏効率は15%、無増悪生存期間・全生存期間の中央値は各4ヶ月・10ヶ月であった。CPT-P 療法は一部の上皮性卵巣がん治療に有用な治療であり、治療前の遺伝子多型検査によりより安全に施行できる可能性が示された。

A. 研究目的

上皮性卵巣がん治療における標準化学療法は paclitaxel/carboplatin(TC)療法であるが、明細胞腺癌など一部の組織型やTC療法後早期再発例では効果不良であることが知られ、これらの状況下で有用性を期待されているのが irinotecan/cisplatin(CPT-P) 療法である。

一方 CPT-P 療法では時に強い血液毒性や下痢などが生じ、安全な施行を妨げることがあるが、これらは irinotecan 代謝経路に関わる UDP-glucosyltransferase(UGT)1A1 遺伝子の変異と関係するといわれている。欧米人と東洋人とでは人種間に差があるといわれるこの遺伝子多型の解析が本治療の至適投与量決定に役立つことを目指し、今回は UGT1A1 遺伝子多型と副作用の関係

を検討した(5施設による他施設共同研究)。

また、いわゆる TC 療法抵抗性卵巣がん症例における CPT-P 療法の実施成績(自験例)についても検討した。

B. 研究方法

1. CPT-P 療法を施行した婦人科がん症例における UGT1A1 遺伝子多型の臨床的意義：組織学的に確認され、CPT-P 療法を施行した卵巣がん24例、子宮頸がん6例、計30例で、血清サンプルから UGT1A1 遺伝子多型を解析し臨床的副作用との関係を検討した。

(倫理面への配慮)

参加5施設それぞれの IRB の承認を受けた上、患者本人より文書同意を得て研究を行った。

2. TC 療法抵抗例を中心とした再発再燃卵

巣がん症例における CPT-P 療法の治療成績検討：TC 療法治療歴のある、2004 年以降に CPT-P 療法を施行した再発・再燃卵巣がん 26 例につき、後方視的に chart review を行った。

(倫理面への配慮)

治療内容は通常診療であった。集計時には匿名化に配慮した。

C. 研究結果

1. 対象症例 30 例の UGT1A1 遺伝子多型解析の結果は、野生型 17 例 (57%)、*28 ヘテロ変異 4 例 13%、*6 ヘテロ変異 8 例 (27%)、*6*28 同時ヘテロ変異 1 例 (3%) であった。Adverse event (AE) として、各種血液毒性・消化器毒性・irinotecan の d8・d15 投与スキップ頻度について、上記遺伝子多型とその他の臨床的因子との関係を多変量解析したところ、年齢・既往化学療法レジメン数は有意な危険因子ではなく、UGT1A1 遺伝子非野生型が G3/4 の好中球減少 (HR:7.85)、G3/4 の下痢 (HR6.54) について有意な危険因子であった。

2. TC 療法治療歴のある再発再燃卵巣がん 26 例 (うち 22 例は無治療期間 6 ヶ月未満のいわゆる TC 療法抵抗例) に対して CPT-P 療法 (irinotecan 60mg/m²:d1, 8, 15, CDDP 60mg/m²:d1) を行った結果、測定可能病変を有する 20 例中 PR3 例 (15%)、SD8 例、PD9 例であった。無増悪生存期間 (PFS)・全生存期間 (OS) の中央値は各 4 ヶ月、10 ヶ月であった。

D. 考察

上皮性卵巣がん治療における標準化学療法は TC 療法であるが、初回治療・再発治療を問わず、組織型や臨床経過から TC 抵抗性が疑われる場合、irinotecan を含む治療が有力な選択肢になりうる。従って、本治療を安全に施行することが卵巣がん治療において重要である。

今回、研究 1. から CPT-P 療法の主要な

AE が UGT1A1 遺伝子多型と関係することがわかり、治療前遺伝子多型検査により、より正確な至適投与量策定ができる可能性が示された。そのことは TC 抵抗性卵巣がん症例への投与時にも有用性を高める可能性があった。研究 2. では再発症例における本治療の有用性が示されたが、明細胞腺癌などでは初回治療中から本治療が必要になることもあり、CPT-P 療法の安全性を向上させることは卵巣がんに対する化学療法の成績向上に資すると考えられた。

E. 結論

上皮性卵巣がんに対する標準化学療法である TC 療法が奏効しない場合の CPT-P 療法の可能性について知見を得た。

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. Takano M, Yokota H, et al. Clinical significance of UDP-Glucuronosyltransferase 1A1*6 for toxicities of combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin in gynecologic cancers. *Oncology*. in press

2. 学会発表

1. Takano M, Yokota H, et al. Clinical significance of UDP-Glucuronosyltransferase 1A1*6 upon toxicities of combination chemotherapy of irinotecan and cisplatin in gynecologic cancers: A preliminary multi-institutional result. ASCO 2008 annual meeting, abstract No. 5580 May. 30 ~ June. 3, 2008. Chicago.

2. 有本貴英、横田治重、他：再発・再燃