

卵巣漿液性腺癌由来の Paclitaxel 感受性株 KF 細胞と Paclitaxel 耐性株 KFr13Tx 細胞の p16 免疫染色の結果、KF28 細胞は細胞内の核に強く染色されており、KFr13Tx 細胞においては核よりも細胞質に強く染色された (図 5-8)。

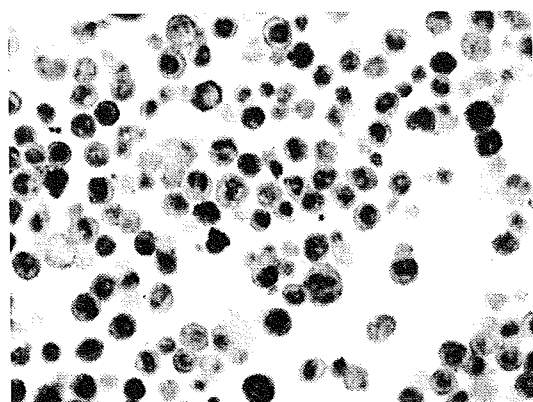


図 5 KF28 細胞の p16 蛋白発現

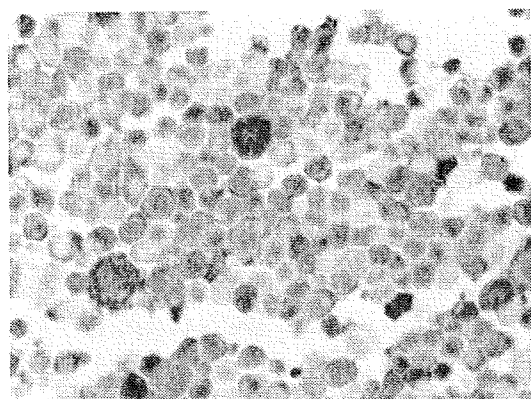
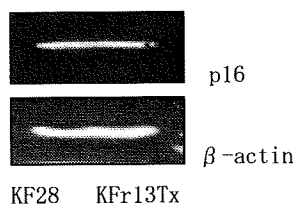


図 6 KFr13Tx 細胞の p16 蛋白発現



KF28 KFr13Tx
Whole cell

図 7 KF28, KFr13Tx 細胞の p16 蛋白発現 (whole cell)

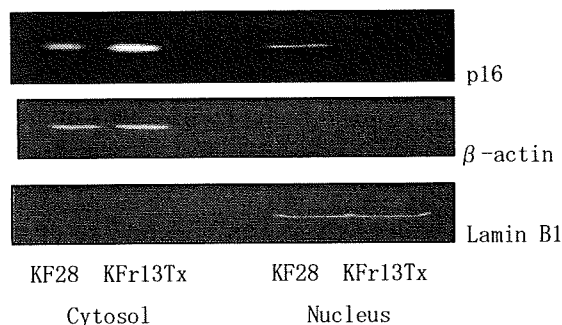


図 8 KF28, KFr13Tx 細胞の p16 蛋白細胞内局在

D. 考察

卵巣癌の腹水細胞からの腺癌細胞において p16INK4a 発現が確認、同定できることが本研究で判明した。p16 蛋白発現は進行卵巣癌症例の TC 療法奏効度、予後と相関していた。今回の解析では初回手術で Optimal debulking surgery が完遂できなかった Suboptimal 症例と術前化学療法が行われた症例を対象として解析しているため、TC 療法が奏効するか否かが患者の予後を大きく左右することになる。実際、p16 発現は TC 療法の奏効度と密接に相関しており、さらには全生存期間にも大きく貢献していた。p16 発現の欠失は腫瘍細胞の増殖促進を通じて抗がん剤抵抗性を示したものと推察される。

組織学的サブタイプの違いにおいては、過去の報告にあるように漿液性腺癌において p16 発現が高頻度に認められた (Milde-Langosch K, et al: Int J Gynecol Pathol 2003; O' Neill CJ, et al: Histopathology 2007)。p16 発現の欠失は粘液性腺癌と類内膜腺癌に高頻度であるとの報告もあるが (Dong Y, et al: Int J Cancer 1997; Milde-Langosch K, et al: Int J Cancer 1998)、今回の対象となる腹水細胞陽性症例がこの組織型には少ないことから十分解析できなかった。

今回の解析で特筆すべきは p16 発現の細胞内局在において核における強発現を認めた症例において全生存期間が良好であったことである。この結果は Paclitaxel

感受性株と耐性株での検討でも確認された。p16 蛋白の細胞内局在が大腸癌の癌化に重要であることも報告されている (Zhao P, et al: World J Gastroenterol 2006)。すなわち、正常粘膜では p16 は核内に存在し、悪性化するにつれ細胞質へ移行するとう現象である。一方、子宮内膜癌においては細胞質の p16 発現は正常内膜、癌ともに認められるものの、核内の発現は癌にだけ認められたとの報告もある (Shiozawa T, et al: Cancer 1997)。細胞質、核内いずれも p16 蛋白は cdk2 蛋白と Complex を形成しているものの細胞質に存在する p16 には未知の機能があるとの報告もある (Nilsson K, et al: Int J Cancer 2006)。細胞内における p16 蛋白の translocation についてはさらなる解析が必要である。

腹水から腺癌細胞を得ることは低侵襲であり、進行卵巣がん症例においては容易である。今回の解析で用いた CytoRich RED と Thin-Prep processor によって細胞密度を高めることが可能でデブリスと赤血球を減らすことができ観察が容易となった。標準化するためにはさらに手技の検討、確立が必要であろう。

進行卵巣癌症例における腹水細胞の p16 免疫染色の有用性が示唆されたが、今回の検討は少数例での検討であるため Selection Bias の存在を否定しきれない。有用性の評価のためには、今後さらに大規模な前向き検討が必要である。

E. 結論

進行卵巣癌の腹水腺癌細胞の p16 蛋白の免疫染色で TC 療法の効果予測、さらに TC 療法後の予後予測が可能であることが示唆された。特に p16 蛋白が細胞質ではなく核に発現している症例は TC 療法の効果が期待でき、かつ全生存期間も長いことが予想された。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 著書

1. Tomoko Goto, Takano M. Transcriptional Role of FOXO1 in Drug Resistance through Antioxidant Defense Systems. Forkhead Transcription Factors: Vital Elements in Biology and Medicine, Kenneth Maiese ed., p.171-179, Landes Bioscience, 2009.09.
2. 高野政志, 他.: 婦人科がん. : がん化学療法・分子標的治療 update, 西條長宏・西尾和人編、中外医学社 667-673, 2009.10.
3. 高野政志. 組織型からみた治療方針 明細胞腺癌. 卵巣癌診療ハンドブック、杉山徹編、ヴァン メディカル、190-195, 2009.10.
4. Takano M, et al. Clear Cell Carcinoma of the Ovary: Prognosis Using Cytoreductive Surgery. Methods of Cancer Diagnosis, Therapy, and Prognosis, Hayat MA ed, Springer. in press,

2. 論文発表

1. Yamamoto S, Takano M, et al. Actin-4 gene amplification in ovarian cancer: a candidate oncogene associated with poor patient prognosis and tumor chemoresistance. Mod Pathol, 22(4); 499-507, 2009.
2. Takano M, Yokota H, et al. Clinical significance of UDP-glucuronosyltransferase 1A1*6 upon toxicities of combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin in gynecologic cancers: a prospective multi-institutional study. Oncology, 76(5): 315-321, 2009.
3. Goto T, Takano M, et al. p16INK4a

- expression in cytology of ascites and response to chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Int J Cancer*, 125(2): 339-344, 2009.
4. Yamamoto S, Takano M, et al. An allelotype analysis indicating the presence of two distinct ovarian clear-cell carcinogenic pathways: endometriosis-associated pathway vs. clear-cell adenofibroma-associated pathway. *Virchows Arch*, 455(3): 261-270, 2009.
 5. Takano M, et al. Complete remission of metastatic and relapsed uterine cervical cancers using weekly administration of bevacizumab and paclitaxel/carboplatin. *Onkologie*, 32(10): 595-597, 2009.
 6. Takano M, et al. Primary clear cell carcinoma of the peritoneum: report of two cases and a review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol*, 30(5): 575-578, 2009.
 7. Takano M, Yaegashi N, et al. The impact of complete surgical staging upon survival in early-stage ovarian clear cell carcinoma: a multi-institutional retrospective study. *Int J Gynecol Cancer*, 19(8): 1353-1357, 2009.
 8. Miyai K, Takano M, et al. Massive intra-abdominal undifferentiated carcinoma derived from an endometrioid adenocarcinoma in a "normal-sized" ovary. *Int J Gynecol Pathol*, in press.
 9. Takano M, Yaegashi N, et al. Identification of potential serum markers for endometrial cancer using protein expression profiling. *J Cancer Res Clin Oncol*, in press.
 10. Takano M, et al. Indispensability of UGT1A1*6 genotyping in Japanese cancer patients treated with irinotecan. *Int J Clin Oncol*, in press.
 11. Satoh T, Yaegashi N, Ochiai K, Takano M, Yokota H, Nakagawa S, Kobayashi H, Nakanishi T, Kamura T, Konishi I, and Yoshikawa H. Outcomes of Fertility-Sparing Surgery for Stage I Epithelial Ovarian Cancer: A Proposal for Patient Selection. *J Clin Oncol*, in press.
 12. Goto T, Takano M, et al. Single nedaplatin treatment as salvage chemotherapy for platinum/taxane-resistant/refractory epithelial ovarian, tubal and peritoneal cancers. *J Obstet Gynaecol Res*, in press.
 13. Takakura S, Takano M, Saito T, Ochiai K, et al. Randomized phase II trial of paclitaxel plus carboplatin therapy versus irinotecan plus cisplatin therapy as first line chemotherapy for clear cell adenocarcinoma of the ovary: a JGOG study. *Int J Gynecol Cancer*, in press.
 14. Kikuchi Y, Takano M, et al. Effects of weekly bevacizumab and pegylated liposomal doxorubicin in heavily pretreated patients with recurrent or progressed ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol 2009* (abstr. 5547).
 15. Leitao B, Takano M, et al. Silencing of the JNK pathway maintains progesterone receptor activity in decidualizing human endometrial stromal cells exposed to oxidative stress signals. *FASEB J*, in press.
 16. 笹秀典、高野政志、他.: ホルモン産生卵巣腫瘍 - 細胞診の観点から. *埼玉県医学会雑誌*, 43: 460-465. 2009.

17. 高野政志、他. : 進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の確立に関する研究: 早期卵巣明細胞腺癌における系統的リンパ節郭清の意義. 厚生労働省科学研究費補助金 がん臨床研究事業 進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の確立に関する研究 平成20年度 総括・分担研究報告書, 15-21, 2009.
 18. 三輪淳子、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と限界について. 子宮筋層病変生検研究会誌 9: 6-7, 2009.
 19. 笹秀典、高野政志、他. : 子宮内膜細胞診が診断の遅れの要因となった2例. 埼玉県医学会雑誌, 44: 258-262, 2009.
 20. 笹秀典、高野政志、他. 重症化した骨盤腹膜炎の背景と管理—3例の検討. 防衛医科大学校雑誌, 34: 274-281, 2009.
3. 学会発表
1. Kikuchi Y, Takano M, et al. Effects of weekly bevacizumab and pegylated liposomal doxorubicin in heavily pretreated patients with recurrent or progressed ovarian cancer. The 45th annual meeting of Am Soc Clin Oncol (ASCO), 2009.05.29-2009.06.02, Orland, USA.
 2. Takano M. Clear cell carcinoma of the ovary; How do you manage the distinctive subtype of ovarian cancers? BIT Life Science's 2nd Annual World Cancer Congress, 2009.06.22-2009.06.25, Beijing, China.
 3. Yamamoto S, Takano M, et al. Cumulative alteration of p27Kip1-related cell cycle regulators in the ovarian clear cell carcinogenesis. The 68th annual meeting of the Japanese Cancer Association, 2009.10.01-2009.10.03. Yokohama.
 4. Takano M, et al. Experience of combination therapy with bevacizumab for recurrent/refractory clear cell carcinoma of the ovary. The 16th International meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), 2009.10.11-2009.10.14, Belgrade, Serbia.
 5. 高野政志. : 婦人科がん領域における塩酸イリノテカンの役割. 第5回 埼玉癌治療研究会, 2009.01.27, 大宮
 6. 三輪淳子、高野政志、他. : 子宮内膜細胞診が診断の遅れの要因となった2例. 第46回埼玉県医学会, 2009.02.22, さいたま市.
 7. Takano M, et al. Experience of combination therapy with Bevacizumab for recurrent/refractory clear cell carcinoma of the ovary. 第61回 日本産科婦人科学会学術講演会、2009.04.03-2009.04.05, 京都.
 8. Goto T, Takano M, et al. The role of FOXO1 in the mechanism of cytotoxicity and drug-resistance induced by paclitaxel in ovarian cancer. 第61回日本産科婦人科学会学術講演会, 2009.04.03-2009.04.05, 京都.
 9. Miyamoto M, Takano M, et al. Two cases of complete remission of metastatic and relapsed uterine cervical carcinoma using weekly administration of bevacizumab and paclitaxel/carboplatin. 第61回日本産科婦人科学会学術講演会, 2009.04.03-2009.04.05, 京都.
 10. 吉川智之、高野政志、他. : 上皮性卵巣癌における類内膜腺癌の予後の比較. 第61回日本産科婦人科学会学術講演会, 2009.04.03-2009.04.05, 京都.

11. 加藤雅史、高野政志、他. : 当科における過去 20 年間の子宮体癌と卵巣癌の共存症例の検討. 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会, 2009. 04. 03-2009. 04. 05, 京都.
12. 菊池義公、高野政志、他. : 優秀演題候補「前治療抵抗性卵巣・卵管・腹膜癌に対するベバジズマブ併用科学療法の使用経験」第 115 回日本産婦人科学会関東連合地方部会, 2009. 06. 17, 宇都宮.
13. 加藤雅史、高野政志、他. : 妊婦の子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)の管理—当施設のデータから—. 第 50 回日本臨床細胞学, 2009. 06. 26-2009. 06. 28, 東京.
14. 工藤一弥、高野政志、他. : 再発耐性卵巣がんに対する bevacizumab(アバスチン)と pegylated liposomal doxorubicin(ドキシル)併用の効果. 第 8 回日本婦人科がん分子標的研究会学術集会, 2009. 07. 03, 博多.
15. 堀江弘二、高野政志、横田治重、他. : CPT-P 療法への UGT1A1 遺伝子多型の寄与—Saitama Tumor Board(STB)-05 前方視的多施設研究. 第 45 回日本婦人科腫瘍学会学術集会, 2009. 07. 10-2009. 07. 12, 新潟.
16. 渡邊昭夫、高野政志、横田治重、他. : UGT1A1 遺伝子多型に基づく CPT-P 療法の薬物動態測定—Saitama Tumor Board(STB)-06 第 I 相試験. 第 45 回日本婦人科腫瘍学会学術集会, 2009. 07. 10-2009. 07. 12, 新潟.
17. 高野政志、横田治重、他. : UGT1A1 遺伝子多型に基づく CPT-P 療法の用量設定—Saitama Tumor Board(STB)-06 第 I 相試験. 第 45 回日本婦人科腫瘍学会学術集会 2009. 07. 10-2009. 07. 12, 新潟.
18. 山本宗平、高野政志、他. : ヒト卵巣癌における細胞運動関連蛋白 Actinin-4 の oncogenic な意義. 第 45 回日本婦人科腫瘍学会学術集会, 2009. 07. 10-2009. 07. 12, 新潟.
19. 工藤一弥、高野政志、他. : 再発・難治子宮頸癌に対する bevacizumab の使用経験. 第 45 回日本婦人科腫瘍学会学術集会 2009. 07. 10-2009. 07. 12, 新潟.
20. 吉川智之、高野政志、他. : 再発再燃卵巣癌に対する CPT、プラチナ製剤併用療法の評価と 2 コース後の CA125 の変化と予後について. 第 45 回日本婦人科腫瘍学会学術集会, 2009. 07. 10-2009. 07. 12, 新潟.
21. 加藤雅史、高野政志、他. : 卵巣明細胞腺癌における HIF-1 α 、GLUT1 の発見と予後、化学療法奏効度の関係. 第 45 回日本婦人科腫瘍学会学術集会, 2009. 07. 10-2009. 07. 12, 新潟.
22. 早田英二郎、高野政志、他. : 妊娠後期まで管理し生児を得た胎児共存奇胎の一例. 第 32 回日本母体胎児医学会, 2009. 09. 26-2009. 09. 27, 東京.
23. 高野政志. : UGT1A1 遺伝子多型と塩酸イリノテカンの最新情報. 第 6 回埼玉癌治療研究会, 2009. 10. 06, 大宮.
24. 高野政志. : イブニングセミナー「イリノテカンと UGT1A1 遺伝子多型測定の意義」婦人科がんにおけるイリノテカン塩酸塩水和物と UGT1A1 遺伝子多型の関連性. 第 47 回日本癌治療学会学術集会, 2009. 10. 22-2009. 10. 24, 横浜.
25. 高野政志、横田治重、他. : ワークショップ「化学療法薬物有害反応の対策」Irinotecan-cisplatin 併用療法の副作用に UGT1A1*28 と*6 遺伝子多型の両者が寄与する. 第 47 回日本癌治療学会学術集会 2009. 10. 22-2009. 10. 24, 横浜.
26. 工藤一弥、高野政志、他. : 再発卵巣癌に対する weekly A-D(アバスチン、ドキシル)の効果. 第 47 回日本癌治療学会学術集会 2009. 10. 22-2009. 10. 24, 横浜.

27. 渡邊昭夫、高野政志、他. :術前組織診断が困難であった子宮部明細胞腺癌の1例. 第48回日本臨床細胞学会, 2009. 10. 30-2009. 10. 31, 福岡.
28. 宮本守員、高野政志、他. :パクリタキセル、カルボプラチン併用療法がきわめて奏効した左卵巢原発と考えられる未分化悪性腫瘍の1例. 第118回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会・学術集会, 2009. 11. 08, さいたま市.
29. 渡邊昭夫、高野政志、他. :子宮動脈塞栓術を行った子宮仮性動脈瘤の1例. 第118回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会・学術集会, 2009. 11. 08, さいたま市.
30. 高野政志、他. :ワークショップ「卵巢癌治療における新たな展開」組織型別化学療法:卵巢明細胞腺癌に塩酸イリノテカン是有効か? 第47回日本婦人科腫瘍学会学術集会, 2009. 11. 21-2009. 11. 22, 東京.
31. 渡邊昭夫、高野政志、他. : Irinotecan-cisplatin 療法の副作用に UGT1A1*28 と*6 遺伝子多型の両者が寄与する -Saitama Tumor Board (STB)-05 前方視的多施設研究-. 第13回産婦人科臨床フォーラム, 2009. 12. 11, 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

卵巣癌に合併する乳腺悪性腫瘍に関する考察

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

卵巣癌に合併する他臓器原発悪性腫瘍の部位と頻度を検討する目的で、1990年1月から2008年12月に当院で初回治療した卵巣癌症例を解析した。対象症例は527例で、その中で他臓器原発悪性腫瘍を併発した症例は80例(15.2%)であった。原発臓器として喉頭1例(0.2%)、甲状腺3例(0.6%)、肺2例(0.4%)、乳腺38例(7.2%)、胆嚢1例(0.2%)、胃9例(1.7%)、小腸1例(0.2%)、結腸・直腸8例(1.5%)、子宮体部18例(3.4%)、子宮頸部3例(0.6%)と乳腺と子宮体部が多かった。乳癌を併発した卵巣癌症例をFIGO進行期分類別や組織型別で解析したが、有意差は認めなかった。卵巣癌と乳癌は、BRCA1やBRCA2という共通した原因遺伝子が報告されていることから、同一症例で原発性卵巣癌と原発性乳癌が合併する頻度が高いと考えられ、乳癌の既往がある症例では卵巣癌の可能性を考慮すべきと考えられた。

A. 研究目的

卵巣癌は臨床診断が難しい悪性腫瘍である。早期症例では良性卵巣腫瘍との鑑別診断が難しく、進行癌では他臓器原発悪性腫瘍との鑑別診断が問題となる。卵巣癌は比較的進行した状態で診断されることが多い悪性腫瘍で、現在も60～70%が腹腔内に腫瘍が蔓延したFIGO III期以降で診断される。反対に卵巣自体が他臓器原発悪性腫瘍から転移されることが多い臓器であることから、卵巣癌の臨床診断の際には卵巣腫瘍自体だけでなく、消化管や肺などの他臓器原発悪性腫瘍の除外も重要な鑑別診断となる。この過程で新たな悪性腫瘍を見つけた場合、その診断や鑑別には病理学的な検索が最終的には必要となるのであるが、卵巣腫瘍とその悪性腫瘍とを臨床的に関連づけるには、血液検査や画像診断のみでは困難で、過去の情報も乏しく非常に難しい。

そこで今回は、当院で治療した卵巣癌症例を検索し、卵巣癌に合併する他臓器

原発悪性腫瘍の部位と頻度を検討した。

B. 研究方法

1990年1月から2008年12月に当院で初回治療した卵巣癌症例を対象とし、診療録から既往歴やその後の経過観察の中で乳癌を含む他臓器原発悪性腫瘍の有無を検討した。

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。

(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

対象となった卵巣癌症例は527例で、その中で他臓器原発悪性腫瘍を併発した

症例は 80 例(15.2%)であった。原発臓器として喉頭 1 例(卵巣癌全体の 0.2%)、甲状腺 3 例(0.6%)、肺 2 例(0.4%)、乳腺 38 例(7.2%)、胆嚢 1 例(0.2%)、胃 9 例(1.7%)、小腸 1 例(0.2%)、結腸・直腸 8 例(1.5%)、子宮体部 18 例(3.4%)、子宮頸部 3 例(0.6%)と乳腺と子宮体部が多かった。

乳癌を併発した卵巣癌症例を検討したところ、FIGO 進行期分類別では I 期では 151 例中 7 例(4.6%)、II 期で 60 例中 3 例(5.0%)、III 期で 246 例中 22 例(8.9%)、IV 期で 70 例中 6 例(8.6%)と、進行症例で頻度が高かったが有意差は認めなかった。

また組織型別では、漿液性腺癌 245 例中 20 例(8.2%)、粘液性腺癌 59 例中 3 例(5.1%)、類内膜腺癌 83 例中 4 例(4.8%)、明細胞腺癌 77 例中 5 例(6.5%)、未分化癌他上皮性悪性腫瘍 33 例中 2 例(6.1%)、性索間質性腫瘍 7 例中 0 例(0.0%)、胚細胞性腫瘍 11 例中 1 例(9.1%)と、漿液性腺癌と胚細胞性腫瘍に頻度が多い傾向を認めしたが、これも有意差は認めなかった。

反対に卵巣癌の遠隔転移部位を検討したところ、脳転移 1 例(0.2%)、肺転移 9 例(1.7%)、胸水貯留 32 例(6.1%)、胸膜播種 3 例(0.6%)、乳腺 1 例(0.2%)、肝実質 14 例(2.7%)、頸部リンパ節 14 例(2.7%)、腋窩リンパ節 5 例(0.9%)、縦隔リンパ節 1 例(0.2%)、臍・皮下 7 例(1.3%)、骨 2 例(0.4%)であった。

D. 考察

今回の検討で、原発性卵巣癌に合併する頻度の高い他臓器原発悪性腫瘍は、乳癌(7.2%)と子宮体部(3.4%)であった。子宮体部は子宮-卵巣門脈系などにより卵巣と血流が密接に関係していることから、子宮体癌からの卵巣転移は比較的頻度が高いことが知られている。さらに、子宮体部と卵巣両方とも原発性であれ、子宮体部から卵巣への転移であれ、卵巣と子宮体部両方に悪性腫瘍を認める症例はよく経験し、また子宮体癌は自ら治療に携わることから、婦人科腫瘍医にとって受

け入れ易い。しかし乳癌は、その子宮体癌の2倍以上の頻度で卵巣癌に合併しており、エストロゲン依存性腫瘍であることなど共通する性質や、全く同時期に発症していない症例が多いことを考慮しても、多少の違和感を感じる結果であった。

乳癌は近年増加している悪性腫瘍の一つであり、2003年の統計では日本での推定罹患率は女性人口10万人対56.1で、1993年の1.35倍、1983年の2.00倍にあたる。この数字は子宮頸癌の11.2、子宮体癌の8.5より遥かに高く、卵巣癌9.2の約6倍で、日本女性の罹患する最も頻度の高い悪性腫瘍である。今回の結果をみても乳癌は卵巣癌と合併する最も頻度の高い悪性腫瘍であり、その頻度が高いことが影響しているとも考えられるが、それ以上に合併する頻度が高いことから、原因遺伝子のいくつかは共通しているのが主な理由と思われる。

BRCA1はヒト染色体17q21に存在する全長100kbのがん抑制遺伝子で、細胞周期やDNA損傷の修復に携わるタンパク質をコードしている。またBRCA2は13q12に存在する70kbの遺伝子で、BRCA1タンパクと結合してDNA損傷の修復に関与するタンパクをコードしている。ともに遺伝性乳癌卵巣癌症候群に関与する遺伝子として知られており、海外では卵巣癌症例全体の10%程度が遺伝性であるが、日本での頻度は低く、あまり大きく取り上げられていない。

しかし今回の検討で、症例毎で原発性卵巣癌と原発性乳癌が合併する頻度が確認されたため、乳癌の既往がある症例では卵巣癌の可能性を、卵巣癌症例では乳癌合併の可能性を考慮すべきと考えられた。

では、臨床的に乳房転移を有する原発性卵巣癌と、原発性卵巣癌に合併する原発性乳癌とを、どのように鑑別していけば良いのであろうか。今回の検討では乳房転移を有する原発性卵巣癌より、原発性卵巣癌に合併する原発性乳癌の頻度が

圧倒的に高く、卵巣と乳腺に同時に腫瘍を有する場合には併発悪性腫瘍を最も考慮すべきである。しかし原発臓器の特定には最終的に組織検査が必要となり、侵襲がより少なく検査可能な乳腺組織検査（マンモトームなど）がまず考えられ、続いて原発性卵巣癌が強く疑われる場合など、必要に応じて手術による卵巣腫瘍の病理検査が望まれる。

E. 結論

卵巣癌に合併する他臓器原発悪性腫瘍は、乳腺（7.2%）と子宮体部（3.4%）の頻度が高かった。乳癌の合併する頻度が高い理由として、BRCA1やBRCA2など原因遺伝子が共通していることが考えられ、乳癌の既往がある症例では卵巣癌の可能性を考慮すべきと考えられた。またこれらの診断には細心の注意が必要であり、最終的に病理診断が必要と考えられた。

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. 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.* 113(1): 57-62, 2009.
 2. Kodaira T, Nakanishi T, et al. Prospective study of alternating chemoradiotherapy consisting of extended-field dynamic conformational radiotherapy and systemic chemotherapy using 5-FU and nedaplatin for patients in high-risk group with cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 73(1):251-258, 2009.
3. 中西 透、他：卵巣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、2009.
- #### 2. 学会発表
1. 牧野 弘、中西 透、他：再発卵巣癌に対する手術療法に関する検討 第61回日本産科婦人科学会学術講演会、2009年4月、京都.
 2. 勝俣範之、中西 透、日浦昌道、落合和徳、他：再発卵巣癌に対する塩酸ノギテカン(トポテカン)の後期第II相臨床試験 第47回日本癌学会総会学術集会、2009年10月、横浜.
 3. 水野美香、中西 透、他：子宮頸部円錐切除術の治療としての有用性と問題点 第47回日本癌学会総会学術集会、2009年10月、横浜.
 4. 牧野 弘、中西 透、他：子宮頸癌FIGO 1a1 期治療の検討 第47回日本癌学会総会学術集会、2009年10月、横浜.
 5. 細野覚代、中西 透、他：日本人女性における Body Mass Index の変化と子宮内膜癌リスクについての検討 (Increase of body weight and risk for endometrial cancer in Japanese women) 第47回日本癌学会総会学術集会、2009年10月、横浜.
- #### 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

卵巣癌患者の臨床経過に及ぼす腫瘍局所免疫の影響の検討

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

腫瘍はその局所で免疫抑制因子を発現し、宿主免疫から逃避するシステムを獲得していることが近年報告されているが、これらを包括的に調べた研究はない。そこで、卵巣癌患者 70 例の手術検体を用いて免疫抑制因子発現と、腫瘍内に浸潤した免疫細胞の分布を解析し、全症例の免疫学的プロファイルによるグループ化を行ない、その臨床的意義を検討した。階層的クラスタ解析の結果、全症例は 4 クラスタに分類され、クラスタ-1 は、免疫細胞が高度に浸潤しており、免疫抑制因子の発現は少なかったのに対し、他の 3 クラスタは、免疫抑制因子を発現し、腫瘍内 T 細胞浸潤が少なかった。また、クラスタ-1 は他のクラスタに比して有意に予後良好であり、さらに多変量解析にてクラスタ-1 は独立予後改善因子であった。また、卵巣癌化学療法後の検体では CD8 関連シグナルの増強が認められた。卵巣癌局所の免疫状態を包括的に解析することによって局所の免疫状態を把握し、患者の予後を予測できる可能性が示された。

A. 研究目的

卵巣癌の腫瘍局所における免疫抑制因子発現と、腫瘍内に浸潤した免疫細胞の分布を解析し、卵巣癌の予後因子としての腫瘍局所免疫の役割を明らかにする。

(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。

B. 研究方法

1) 患者の同意を得て、卵巣癌患者 70 例の手術検体を用いて腫瘍の免疫抑制因子 (TGF- β 1、COX-1/-2、PD-L1/-L2) 発現および、腫瘍内浸潤免疫細胞 (CD4、CD8、CD57 < NK 細胞 >、CD1a < 樹状細胞 >、Foxp3、PD-1 陽性細胞) の数を免疫組織染色により検討した。

2) 免疫染色の結果をスコア化し、各症例の免疫学的プロファイルを作成した。プロファイルにて階層的クラスタ解析を行い、分類されたクラスタと臨床病理因子および患者予後との関係について検討した。3) 卵巣癌の化学療法前後のマイクロアレイデータから、免疫学的因子の動きを推測した。

C. 研究結果

1) 2) 階層的クラスタ解析の結果、全症例は 4 クラスタに分類された。クラスタ-1 は、腫瘍内 CD4、CD8+T 細胞が高度に浸潤しており、免疫抑制因子の発現は少なかった。一方、クラスタ-2 は、腫瘍の COX-1 高発現かつ腫瘍内 NK 細胞が多く、クラスタ-3 は腫瘍の PD-L2 高発現と腫瘍内 CD4+T 細胞が少ない集団であった。クラスタ-4 は腫瘍の PD-L1、TGF β 1、COX-2 の発現が高く、腫瘍内 CD8+T 細胞浸潤が最も少なかった。また、クラスタ-1 は他の 3 クラスタに比して有意に予後良好であり、さらに多変量解析にてクラスタ-1 は独立予後改善因子であった。3) 化学療法後の腫瘍検体においては、CD8

関連のシグナルが有意に上昇していることがわかった。

D. 考察

卵巣癌局所の免疫状態を包括的に解析することによって局所の免疫状態を把握し、患者の予後を予測できる可能性が示された。また、腫瘍局所の免疫状態を化学療法の前後で比較すると、CD8 関連のシグナルが有意に上昇していることがわかり、一般に化学療法は局所においては免疫の活性化に寄与する可能性が示唆された。

E. 結論

卵巣癌細胞の腫瘍局所免疫状態はその予後を左右する重要な因子である。

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.* 58(5):641-652, 2009.
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.* 22(3):373-384, 2009.
3. Yoshida J, Konishi I, et al. Changes in the expression of E-cadherin repressors, Snail, Slug, SIP1, and Twist, in the development and progression of ovarian carcinoma: the important role of Snail in ovarian tumorigenesis and progression. *Med Mol Morphol.* 42(2):82-91, 2009.
4. Kondoh E, Konishi I, et al.

Targeting slow-proliferating ovarian cancer cells. *Int J Cancer.* in press

5. Hamanishi J, Konishi I, et al. Activated local immunity by CC chemokine ligand 19-transduced embryonic endothelial progenitor cells suppresses metastasis of murine ovarian cancer. *Stem Cells.* 28(1):164-173, 2010.
6. Hayashi A, Konishi I, et al. Type-specific roles of histone deacetylase (HDAC) overexpression in ovarian carcinoma: HDAC1 enhances cell proliferation and HDAC3 stimulates cell migration with down-regulation of E-cadherin. *Int J Cancer,* in press
7. Yamaguchi K, Konishi I, et al. Identification of an ovarian clear cell carcinoma gene signature that reflects inherent disease biology and the carcinogenic processes. *Oncogene.* in press

2. 学会発表

1. 濱西潤三、小西郁生、他：卵巣癌腹膜播種の新生血管を標的として、ケモカイン CCL19 遺伝子導入胚性血管内皮前駆細胞を用いて局所免疫賦活を目指した新規免疫療法開発の基礎的検討. 第 61 回日本産科婦人科学会、2009 年 4 月、京都。
2. 濱西潤三、小西郁生、他：腫瘍浸潤免疫細胞の階層的クラスター解析による卵巣癌の新たな予後因子の解析、第 68 回日本癌学会、2009 年 10 月、横浜。

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

進行上皮性卵巣癌に対する新規 cisplatin-based chemotherapy 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

進行上皮性卵巣癌に対する新規シスプラチン併用化学療法としてドセタキセル・シスプラチン療法の有効性について臨床第2相試験から検討した。この結果ドセタキセル・シスプラチン併用療法の OR は 45%、median progression-free survival period は 28 か月であった。

A. 研究目的

進行上皮性卵巣癌における新規シスプラチン併用化学療法としてドセタキセル・シスプラチン(DP)併用療法の有効性を検討した。

B. 研究方法

FIGO stage III/IV 上皮性卵巣癌を対象として術後 DP 療法投与を行い、PFS を主評価項目とした臨床第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

90 名が登録され、評価可能病変を有する 20 名における overall response rate は 45%、また median follow-up period 38 ヶ月における median progression-free survival は 28 か月であった。

D. 考察・E. 結論

DP 療法は進行上皮性卵巣癌に対する optional therapy として有効性が期待される。

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. Aoki D, Hoshiai H, et al. Favourable prognosis with modified dosing of docetaxel and cisplatin in Japanese patients with ovarian cancer. Anticancer Res, 29(2): 561-566, 2009.
2. Hata K, Hoshiai H, et al. Association of metastin/a G-protein-coupled receptor signaling and Down syndrome critical region 1 in epithelial ovarian cancer. Anticancer Res. 29(2):617-623, 2009.

2. 学会発表

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

卵巣癌を含む婦人科悪性腫瘍手術における周術期の呼吸器系合併症の検討

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

婦人科悪性腫瘍周術期の呼吸器系合併症は重篤化すると生命危機に直結することがある。過去 10 年間で、術前後の低酸素血症を早期発見することにより呼吸器系合併症の診断・管理を行ってきたが、本研究では後方視的にこの方法で発見された呼吸器系合併症を検討した。様々な病態が診断されていたが、中でも潜在性と考えられる肺塞栓症や稀ではあるが横隔膜の破裂に伴う胸水貯留など婦人科腫瘍或いは骨盤内手術に特異的な合併症が認められた。婦人科腫瘍医はこれらの合併症やそのリスク因子を念頭に手術患者を観察することが重要であり、それには症状、理学所見のみならず経皮的酸素分圧のモニターも有用であると考えられる。

A. 研究目的

悪性腫瘍の治療は腫瘍自体との戦いであると同時に治療に伴う合併症との戦いでもある。卵巣癌の様に腔水症や血栓症の発生の高い骨盤内の大きな腫瘍を扱う婦人科腫瘍手術では、周術期の呼吸器系合併症は重要な問題である。予防や管理システムの確立が必要であるが、呼吸器系合併症の実態については不明な部分も多い。本研究は過去の呼吸器系合併症を後方視的に調査し、特に現在行っている経皮的酸素分圧のモニターの意義についても検討を行った。

B. 研究方法

1996年から2006年の11年間に当科で手術を行った症例2132例の手術のうち他科手術を除いた2107例を対象とした。全ての症例は術後、パルスオキシメーターによる酸素分圧モニターが施行された。低酸素血症が疑われた場合は、管理システム（図1）に則り、動脈血酸素分圧測定、胸部X線撮影が行われた。胸部X線写真により合併症を診断したが、低酸素

血症が存在するにもかかわらず胸部X線写真で異常を認めない場合は、肺血流シンチグラフィ、肺MDCT、肺血管造影により肺塞栓症の有無を診断した。肺血流シンチグラフィによる診断はPIOPEDによるhigh probabilityのみを肺塞栓と診断した。

血栓症予防法は時代によって変遷していた。1)2000年以前：弾性包帯のみ。2)2000年以降：弾性ストッキング全例着用、3)2001年以降：Venus foot pumps (VFP)、Intermittent pneumatic compression devices (IPC)、術中使用。4)2003年以降：IPC術中、術後使用。5)2000年以降：低分子ヘパリン（dalteparin）2500-5000IU/日。

肺塞栓症に関わる因子として、年齢、BMI、高血圧、糖尿病、心疾患、喘息の有無、喫煙の有無、疾患、悪性・良性、手術体位、リンパ節郭清の有無、手術時間、出血量、それぞれの予防法の有無を因子として解析した。単変量解析には、Fisher's exact test, Wilcoxon test を用い、多変量解析は、stepwise logistic

regression 解析を SAS software version 9.0 を用いて行った。

(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は有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. 胸水の合併

術前から胸水が認められた症例は 27 例で 25 例は卵巣癌、2 例が子宮体癌症例であった。術前に胸腔ドレナージを必要としたものは、16 例でいずれも術後胸水貯留が認められなくなるまで留置された。術後に胸水が出現し、ドレナージを必要としたものは 6 例でいずれも卵巣癌症例であった。術前の胸水発症例のうち 1 例は巨大卵巣腫瘍（明細胞腺癌）に伴うもので入院後急激に胸水貯留を認めた。胸腔ドレナージにより腹腔内圧の現症も認め、横隔膜との交通が疑われた。手術時に横隔膜に明らかな fenestration を認め、横隔膜破裂による胸水貯留であることが確認された。

2. 術前に認められたその他の呼吸器系合併症

術前に確認されたその他の呼吸器系合併症は、無気肺 4 例、肺水腫 2 例、慢性閉塞性障害 4 例であった。

3. 術後の低酸素血症により発見された呼吸器疾患群

術後の SpO₂ モニターにより、131 例の低酸素血症例が発見され、これらに対して胸部単純 X 線撮影が行われ、40 例については低酸素血症の原因となる呼吸器疾患が

確認されたが、残り 91 例は原因が明らかでなく、肺血流シンチグラフィー或いは MDCT が施行された。肺血流シンチグラフィーが行われた 81 例中 40 例 (49.4%) が肺塞栓症と診断された。また、MDCT が施行された 7 例中 2 例 (28.6%) に肺動脈内に血栓子が確認され肺塞栓症と診断された。残り 3 例は angiography により、肺塞栓症と診断された。症状のない潜在性症例を含めて 45 例 (2.14%) が術後に肺塞栓症と診断された。これらの症例の発見時の SpO₂ の平均値は 87.7%, pO₂ は 56.8 mmHg であった。29 例は何らかの症状を認めたが、16 例 (35.6%) は全く無症状であった。低酸素血症の診断は 32 例で症状の発現より早く行われており、ほとんどの症例で診断の遅れはなかった。1 例のみいわゆる massive pulmonary embolism に分類され、プレショック状態となった後、下大静脈フィルターの挿入が行われた。下大静脈フィルターの挿入を行って全身状態を安定させる必要があったのはこの症例も含めて 4 例であった。肺塞栓症による死亡例や身体症状が残った症例は現在まで経験していない。

最終的に診断された肺塞栓症以外の術後の低酸素血症の原因は、無気肺 52 例、胸水 12 例、肺水腫 6 例、肺炎 2 例、拘束性呼吸障害 3 例、原因不明 11 例であった。

3) 肺塞栓症の発生と関連する危険因子の解析

肺塞栓の発生を予知する上で必要な危険因子の解析を単変量解析、多変量解析を用いて行った。調査した因子は、年齢、BMI、疾患、悪性の有無、高血圧の有無、糖尿病の有無、喘息の有無、心疾患の有無、手術時間、リンパ節郭清の有無、出血量、手術体位、血栓症予防方法（弾性ストッキング、術中 IPC, 周術期 IPC, VFP, 低分子ヘパリン）それぞれの有無であった。これらのうち、単変量解析で、統計学的に有意な因子として抽出されたものは、年齢、BMI、悪性疾患、手術時間、術中体位、高血圧の有無、糖尿病の有無、

予防法のうち弾性ストッキング、VFP、周術期IPCであった。これらを多変量解析にて検討したところ、年齢、手術時間、BMI、碎石位以外の手術体位が高危険因子であり、周術期IPCが抑制的に働く因子として統計学的有意水準で抽出された。

D. 考察

婦人科腫瘍を手術的に取り扱う際にこれを安全に行うためには合併症の予防や適切な管理が重要である。悪性疾患を治すために行う治療であるが、その治療のために患者を危険に陥らせることがあってはならないと考えるところである。しかしながら、手術に伴う合併症は一定の頻度で発生し、特に悪性腫瘍ではその確率が通常より高い。婦人科腫瘍手術の合併症の中でも呼吸器系合併症は一旦おこれば重篤になる可能性があるが、その実態は必ずしも明らかではない。本研究では単一施設での10年間の症例を検討した。特に呼吸器系合併症の早期発見の一助として経皮的酸素飽和度のモニターを早くから取り入れて管理を行ってきたので、その有用性を評価する視点からの解析を行った。

卵巣腫瘍に特異的に発生する胸水の合併は術前からおこることが多く、本検討でも27例と多数に認められた。必要な場合はドレナージを行いながら適切に管理されていることが確認された。術後にも卵巣癌6例にドレナージを必要とする胸水の発症を認め、卵巣癌においては術後にもこの合併症を見逃すことなく適切に管理することが重要であると考えられた。

非常に興味深い一例として、横隔膜のfenestrationによる胸水例を報告した。以前からporous diaphragm syndromeという概念が提唱されており¹⁾、いわゆるMeig's syndromeの原因の一つではないかと考えられてきた。

しかし、婦人科領域で横隔膜のdefectに伴う胸水貯留の証拠は今まで呈示されていなかった。本症例は単に一症例の急

激に発症した胸水の原因としてではなく、広く巨大卵巣腫瘍或いは多量の腹水のある癌性腹膜炎に伴う胸水が、横隔膜の先天的或いは後天的な脆弱性に起因する可能性があることを示していると考ええる。

卵巣癌に限らず婦人科悪性疾患では血栓症・肺塞栓症の発生が高い。欧米では古くからこの疾患の存在が周術期管理の問題として常に取り上げられ、種々の予防法が提唱されてきた。米国産科婦人科学会(ACOG)では、2007年8月、ACOG Practice Bulletinとして、2000年のガイドラインに置き換える形で新しい深部静脈血栓症、肺塞栓症予防ガイドラインを提唱した²⁾。この中で、注目すべきは低分子ヘパリンがlevel Aのエビデンスを有する予防法として認められていることである。また、弾性ストッキングやIPCは術中から離床まで継続した使用が推奨されている。我々はこれらの予防法を早くから取り入れて行っている。そのため、最新のガイドライン下における肺塞栓症の危険因子の検討が可能であった。

我々は、肺塞栓症は劇症型だけが術後の肺塞栓症ではなく症状がなく見過ごされている潜在性肺塞栓症の存在を早くから提唱してきた³⁾。

また、一部の重症肺塞栓は潜在性肺塞栓症が時間経過により重症型に移行することも指摘してきた。術後の低酸素血症を早くから発見し、適切な管理を行うことにより、肺塞栓による死亡や後遺症を残すことを避けることができると考えており、今回の検討からもそのことは証明されたと考えている。術後の経皮的酸素飽和度のモニターは肺塞栓の発見のみから見るとPositive predictive valueは高くないが、何らかの呼吸器障害の発見としては臨床的に十分有用であることが本研究からも明らかである。他に有用な肺塞栓症例の特定方法がない現在、潜在性肺塞栓を比較的効率良く、しかも簡便に監視できるという点で経皮的酸素飽和度のモニターは有用であると考えられる。

婦人科手術後の肺塞栓症にかかわる因子を検討した研究は未だ少ないが、今までの研究では、60歳以上の高齢や悪性疾患の存在が有意の危険因子として挙げられている⁴⁾。我々の検討でもこれらの因子は単変量解析で危険因子として抽出され、また多変量解析では年齢に加えて、BMI、長時間の手術が危険因子として抽出され、これらの手術に際して術後管理に細心の注意が必要であることが改めて認識された。さらに、肺塞栓に対して抑制的に働いている因子として、術中のみのIPCでなく、周術期全体を通じたIPCの使用が多変量解析で抽出された。この事は、周術期を通じたIPCの使用が肺塞栓症の予防に役立っていることを意味している。

参考文献

- 1). Kirschner PA. Porous diaphragm syndromes. Chest Surg Clin N Am. 8:449-72, 1998
- 2). ACOG Practice Bulletin, Clinical management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists, Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Obstetrics and Gynecology 110:429-440, 2007
- 3). 宮原大輔、齋藤俊章他. 婦人科手術に伴う肺塞栓症の早期発見とその予防に関する検討. 産婦人科手術 12:23-27, 2001
- 4). Martino MA, et al. Pulmonary embolism after major abdominal surgery in gynecologic oncology. Obstet Gynecol 2006; 107: 666-671.

E. 結論

婦人科腫瘍手術において、呼吸器系合併症の頻度は必ずしも低くなく、特に周術期に注意を要する合併症として胸水と潜在性肺塞栓症の存在が挙げられる。経皮的酸素飽和度のモニターは呼吸器系合併症の発見に有用であると考えられた。

肺塞栓症の高リスク因子を有する患者においては潜在性肺塞栓症の存在を意識

して術後管理を行うことにより、肺塞栓による死亡、重篤例の発生を最大限回避できる可能性があると考えられた。

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. Yanazume S, Saito T, et al. Diaphragmatic defect complicated with massive pleural effusion in a patient with bulky ovarian cancer. Gynecologic Oncology 115(3):512-51, 2009
2. Takakura S, Saito T, Ochiai K. et al. Randomized phase II trial of paclitaxel plus carboplatin therapy versus irinotecan plus cisplatin therapy as first-line chemotherapy for clear cell adenocarcinoma of the ovary. A JGOG study. Int. J. Gynecol. Cancer 20(2): 240-247, 2010.
3. Okadome M, Saito T, et al. Postoperative pulmonary embolism including asymptomatic cases in gynecologic oncology. Int J Gyn. Cancer. in press

2. 学会発表

1. 衛藤貴子、齋藤俊章、他. 子宮体癌 IIIc 期におけるリンパ節転移個数の意義. 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会, 4月3日-5日、2009. 京都.
2. 齋藤俊章. 婦人科腫瘍と QOL 外陰癌の創部ケア. 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会, 4月3日-5日、2009. 京都.
3. 築詰伸太郎、齋藤俊章、他: 進行卵巣混合型胚細胞腫瘍の一例. 第 66 回日本産科婦人科学会九州連合地方部会, 5月23日-24日、2009 宮崎.
4. 米田智子、齋藤俊章、他: 子宮体癌の

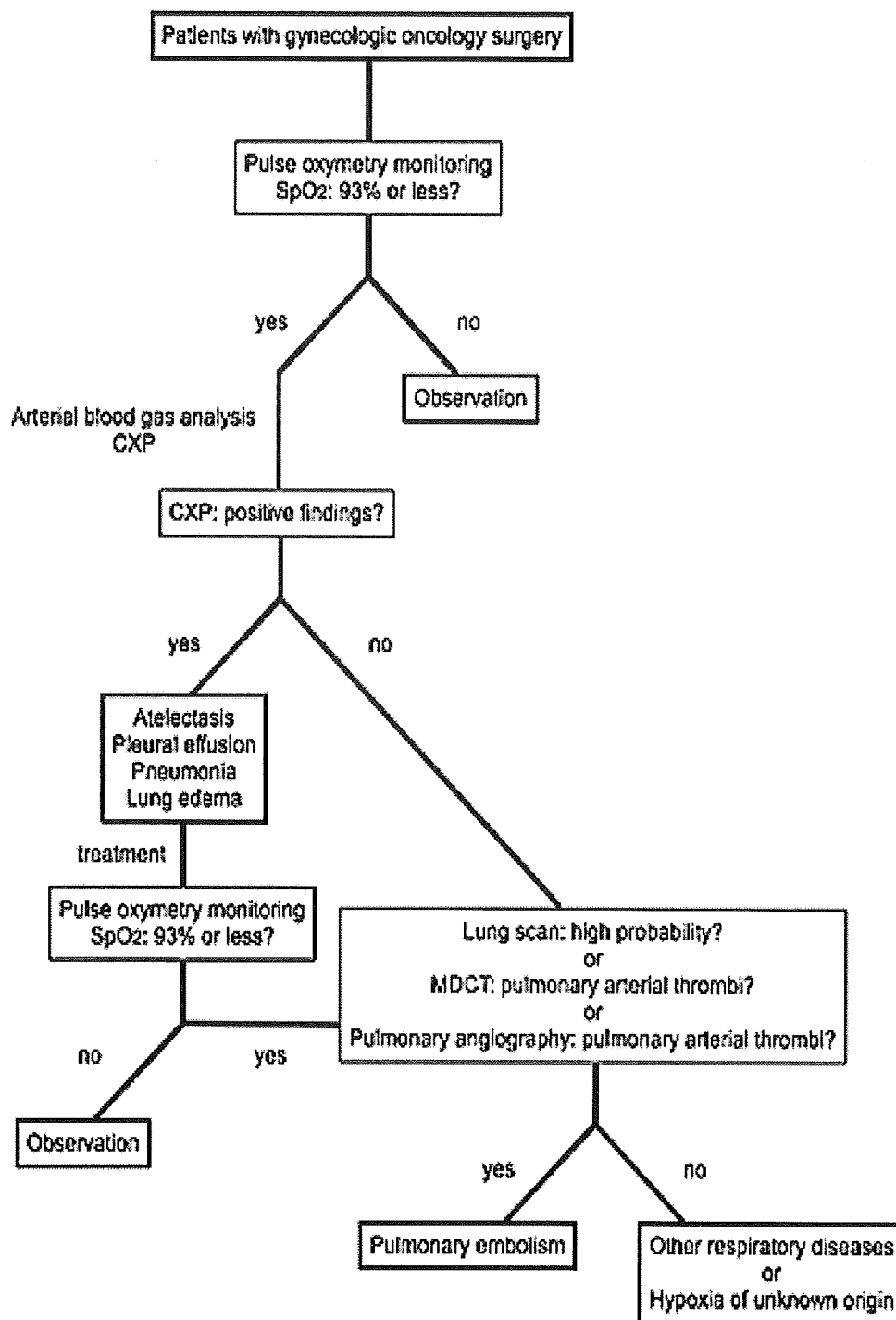
発生要因（遺伝子多型・環境要因）
に関する症例・対照研究. 第47回日
本婦人科腫瘍学会学術集会、7月10
日-12日、2009新潟.

5. 有吉和也、齋藤俊章、他:急速な転帰
をとった子宮悪性腫瘍の一例. 第47
回日本婦人科腫瘍学会学術集会、7月
10日-12日、2009新潟.

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

図1. 術後の呼吸器系合併症診断のダイアグラム



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
卵巣封入嚢胞上皮の形態と形質変化—卵巣癌の組織発生に関する考察

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

封入嚢胞の上皮の形態・形質変化について、Mesenchymal to Epithelial Transition (MET)に相当するか免疫組織化学的に検討した。卵巣封入嚢胞では Ber-EP4、TAG-72 の発現が見られ、7%程度ではあるものの E-Cadherin 陽性細胞を認めたことは、卵巣封入嚢胞細胞がより上皮性細胞の性格を有していることを示している。さらに発現頻度は低いものの、卵巣封入嚢胞細胞でも Calretinin や D2-40 陽性細胞を認めたことと、HBME-1 や Vimentin をはじめとして各マーカーの発現率が 100%ではなかった。本来中皮細胞である卵巣表層被覆上皮が封入上皮細胞に転化する過程を経時的に考えた場合、その形質転換はある時点を超えて突然変化するのではなく、形質が転化する際にその中間的な細胞の形質が存在する、すなわち形質が段階的に移行すると考えられた。

A. 研究目的

卵巣に原発する表層上皮性腫瘍の多くは腺癌であるが、卵巣には腺上皮は存在しない。腺上皮の由来を卵巣封入嚢胞に求めるとするものが多くを占める。封入嚢胞の上皮は腺細胞系で、中胚葉由来の体腔上皮である中皮細胞が内胚葉由来の腺上皮に分化転化したものと考えられる。これら一連の形態・形質変化について、われわれは免疫組織化学的に Mesenchymal to Epithelial Transition (MET)に相当する現象かどうか検討した。

B. 研究方法

インフォームドコンセントを得た 9 名の子宮体癌患者から手術時に摘出した 10 個の卵巣を対象とした。総数 92 個の封入嚢胞を認め、内約半数の 48 例が立方もしくは扁平上皮で、約 30%の 29 例が卵管型の円柱上皮、15 個がその混合型であった。

免疫組織化学染色

免疫組織化学的および免疫細胞化学的検索に用いた一次抗体は、中皮細胞マーカーとして Calretinin、Podoplanin、D2-40、Thrombomodulin を、上皮性細胞マーカーとして MOC31、TAG-72、Ber-EP4、E-Cadherin を、中皮細胞・上皮性細胞マーカーとして HBME-1、Vimentin、EMA、WT1、CA125 を用いた。

標本は、ホルマリン固定パラフィン包埋材料を用い、染色の評価として、0-20%は陰性、20-80%は一部陽性、80-100%は陽性と評価した。

C. 研究結果

卵巣表層被覆上皮：中皮細胞マーカーの Calretinin では 100% (10/10)、Podoplanin、D2-40 では 80% (8/10)、Thrombomodulin では 70% (7/10) の陽性率であった。中皮細胞・上皮性細胞マーカーでは Vimentin、HBME-1 では 100% (10/10)、WT1 で 40% (4/10)、CA125 で 20%

(2/10)、EMA で 0% (0/10) の陽性率であった。上皮性細胞マーカーでは MOC31、TAG-72、Ber-EP4、E-Cadherin のすべてにおいて陰性であった。

封入嚢胞：中皮細胞マーカーの Calretinin では 3% (3/92)、Podoplanin では 1% (1/92)、D2-40 では 3% (3/92)、Thrombomodulin では 1% (1/92) の陽性率であった。中皮細胞・上皮性細胞マーカーでは Vimentin では 45% (41/92)、EMA では 39% (36/92)、HBME-1 では 51% (47/92)、WT1 で 4% (4/92)、CA125 で 0% (0/92) の陽性率であった。上皮性細胞マーカーでは MOC31 で 2% (2/92)、TAG-72 で 65% (60/92)、Ber-EP4 で 88% (81/92)、E-Cadherin で 8% (7/92) の陽性率であった。

D. 考察

卵巣表層被覆上皮には中皮細胞に特異性が高いとされるマーカーである Calretinin、Podoplanin、D2-40、thrombomodulin の高発現が見られ、HBME-1 や Vimentin もすべての検体で陽性像を認めた。卵巣封入嚢胞に関しては Ber-EP4 の 88%で、TAG-72 の 65%で発現が見られた。加えて、7%程度ではあるものの E-Cadherin 陽性細胞を認めたことは、卵巣封入嚢胞細胞がより上皮性細胞の性格を有していることを示している。さらに発現頻度は低いものの、卵巣封入嚢胞細胞でも Calretinin や D2-40 陽性細胞を認めたことと、HBME-1 や Vimentin をはじめとして各マーカーの発現率が 100%ではないことは注目に値する。本来中皮細胞である卵巣表層被覆上皮が封入上皮細胞に転化する過程を経時的に考えた場合、その形質転換はある時点を境に突然発生するのではなく、形質が転化する際にその中間的な細胞の形質が存在する、すなわち形質が段階的に移行することが推察される。すなわち、その過程の中では、形態としては中皮細胞の特徴を欠いているものの、卵巣封入嚢胞細胞には中皮

細胞と上皮細胞の双方の中間的な形質を有する細胞が存在することが示唆された。

E. 結論

免疫組織学的検討から、卵巣封入嚢胞細胞の形質としては上皮性性格が優位であるが、依然として中皮細胞の形質が存在し、mesenchymal to epithelial transition (MET) を起こしていると推定される。

卵巣上皮性腫瘍の組織発生を考える上で、今回の研究は重要な知見と考えられる。

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. Okamoto S, Takao M, Ochiai K, et al. Mesenchymal to epithelial transition in the human ovarian surface epithelium focusing on inclusion cysts. *Oncol Rep.* 21(5):1209-1214, 2009.
2. Tamez S, Ochiai K, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and prognosis of patients with epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer*, 101(12):1957-1960, 2009.
3. Katsumata N, Ochiai K, et al. Japanese Gynecologic Oncology Group. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 374(9698): 1303-1305, 2009.
4. Yasunaga H, Ochiai K, et al. Impact of surgeon and hospital volumes on short-term postoperative complications after radical hysterectomy for cervical