

用し、引き続きプラセボを 22 サイクルまで投与を行う。Ⅲ群（ベバシズマブ同時併用かつ維持療法群）は、TC 療法 6 サイクルにベバシズマブを併用し、引き続きベバシズマブを 22 サイクルまで投与を行う。無増悪生存期間をプライマリーエンドポイント、全生存期間、有効率、毒性、QOL をセカンダリーエンドポイントとして、試験治療群の臨床的有効性を標準治療群と比較検証する。

2. 再発卵巣がんに対する治療戦略を考える際、再発を適格に診断することも重要な治療戦略となるが、再発のサーベイランス方法については確立されていない。卵巣がん再発治療の個別化を目的として、再発パターンにつき当施設の症例を後方視的に解析する。

初回化学療法の奏効しなかった症例や初回化学療法後 6 ヶ月以内に再発した症例はプラチナ抵抗性再発卵巣がんとカテゴリーされ、一般に予後不良で治療効果も大きな期待はできない。これらの症例では、初回治療と交差耐性のない薬剤による単剤治療が基本でありリポソーム化ドキシソルビシンが選択されることが多いが、現時点で標準的なレジメンが確立しているとはいえない。従来本邦で頻用されてきたイリノテカンの臨床効果をリポソーム化ドキシソルビシンと比較検討する。

2<sup>nd</sup> line 化学療法はプラチナ感受性に従って投与レジメンが選択されるが、3<sup>rd</sup> line 化学療法についての薬剤選択やベネフィットは明確ではない。当施設において 3<sup>rd</sup> line 化学療法を施行した症例を対象に、臨床効果を予測する因子につき探索する。

（倫理面への配慮）

医師主導治験については、ヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則や、薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する症例（GCP）」を遵守し、実施計画書（プロトコル）、同意説明文書等は施設の治験試験審査委員会（IRB）の承認を得た上で、被験者より文書にて説明し同意得て実施している。

その他の研究については後方視的な観察研究であり、倫理面での問題は生じない。

## C. 研究結果

1. 当施設からは 3 症例が登録され、試験治療は終了し追跡期間に移行した。当施設では 2010 年 6 月に監査が行われた。すでに試験全体の登録は終了となっており、最終解析待ちである。

2. 卵巣がん 258 例の再発頻度の分布からは、I 期と治療後 3 年から 5 年までを再発の low risk グループ、II 期以上、治療後 2 年までを再発の high risk グループと分類できた。再発の頻度が高い部位は、腹腔内および骨盤内である。診察項目としては、CA125 測定を含めた基本的な診察項目に加え、腹腔内を中心とした定期的な画像検索が必要と考えられた。

プラチナ抵抗性再発卵巣がん計 29 例に対して、イリノテカンを投与した群、リポソーム化ドキシソルビシンを投与した群を比較した結果、それぞれ奏効率は 27%、29%、病巣制御率は 73%、36%、無増悪期間は 20 週、16 週であった。イリノテカンはリポソーム化ドキシソルビシンと同等以上の臨床効果があり、有害事象も少ない傾向があることが分かった。

初回治療としてタキサン製剤／プラチナ製剤を投与されている再発症例のうち 3<sup>rd</sup> line 化学療法を施行した 40 例につき、病巣制御率、全生存率に寄与する因子につき解析したところ、2<sup>nd</sup> line 化学療法終了後から再発確認までの無治療期間（TFI）のみが単変量および多変量解析にて有意な予後因子であった。TFI が 3 ヶ月を超える症例については 3<sup>rd</sup> line 化学療法の臨床的ベネフィットがあることが分かった。

## D. 考察

医師主導国際共同治験である GOG218 試験を遂行していくにあたっては、治験実施体制の整備や臨床試験コーディネータ等の専門職のサポートが必須である。本試験

の実施を通じ、卵巣がんに対する新規薬物療法のエビデンスを構築するだけでなく、今後の国際共同試験を行う組織構築や体制整備に寄与することができたと考える。

再発卵巣がんの治療は困難であることから、その治療目標は延命のみならず、臨床症状の改善や QOL の維持も重要な要素となる。再発卵巣がん治療における薬剤選択や治療ベネフィットを考えるにあたっての一つの方向性を示すことができたと考えられる。

#### E. 結論

GOG218 試験については、本研究で得られた知見に基づき、有効性評価や適応承認にむけ最終解析が行われる予定である。

進行卵巣がん、再発卵巣がんの長期予後の改善のため、今後もさらなる治験や臨床試験の遂行が不可欠である。本研究の結果をもとに、今後の新たな臨床試験の立案と遂行を目指していく。

#### F. 健康危険情報

特記すべき事項なし(総括研究報告書にまとめて記入しますので記入しません)

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Nomura H, Tsuda H, Susumu N, Fujii T, Banno K, Kataoka F, Tominaga E, Suzuki A, Chiyoda T, Aoki D. Lymph Node Metastasis in Grossly Apparent Stage I and II Epithelial Ovarian Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2010, 20:341-345.

2) 野村 弘行, 津田 浩史, 片岡 史夫, 千代田 達幸, 進 伸幸, 青木 大輔. 卵巣癌初回治療後の再発サーベイランス方法の構築 –ガイドライン作成のためのエビデンス作りを目指して–. *日本婦人科腫瘍学会雑誌*. 2010, 28:132-137.

3) Chiyoda T, Tsuda H, Nomura H,

Kataoka F, Tominaga E, Suzuki A, Susumu N, Aoki D. Effects of third line chemotherapy for women with recurrent ovarian cancer who received platinum/taxane regimens as first line chemotherapy. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 2010, 31:364-368.

##### 2. 学会発表

1) 野村 弘行, 津田 浩史, 片岡 史夫, 千代田 達幸, 鈴木 淳, 平沢 晃, 富永 英一郎, 進 伸幸, 青木 大輔. 進行期 I 期上皮性卵巣癌における予後因子の解析. 第 48 回日本婦人科腫瘍学会 (つくば市), 2010 年 7 月.

2) 野村 弘行, 津田 浩史, 片岡 史夫, 千代田 達幸, 平沢 晃, 富永 英一郎, 進 伸幸, 青木 大輔. プラチナ耐性再発卵巣癌に対する薬物療法の選択 –CPT-11 および PLD 投与例の比較から–. 第 48 回日本癌治療学会 (京都市), 2010 年 10 月.

#### 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

子宮体部漿液性腺癌におけるマイクロ RNA の発現異常と臨床病理学的因子および  
予後との関連

研究分担者 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

研究要旨

マイクロ RNA(miRNA) は遺伝子発現を転写後レベルで抑制する低分子の機能性 RNA として近年注目されており、様々な癌種における発癌過程において重要な役割を担うことが知られている。本研究では子宮内膜癌の中でも予後不良の組織型である漿液性腺癌において、miRNA の遺伝子発現異常と臨床病理学的因子および予後との関連を明らかにし、それらの miRNA が癌細胞に与える影響について検討した。

miRNA マイクロアレイにより、正常内膜組織と比較して 2 倍以上の発現低下を認めた miRNA は 54 個あった。そのうち脈管侵襲と関連が認められたものは miR-10b\*, miR-29b, miR-455-5p (各々 P=0.048, P=0.013, および P=0.032)であった。多変量解析により全生存率では miR-152 (P=0.021)、無病生存率では miR-101 (P=0.016) および miR-152 (P=0.010) において有意差が認められた。miR-101 および miR-152 を漿液性腺癌細胞株に導入したところ、いずれにおいても細胞増殖が有意に抑制され(各々 P<0.001 および P=0.01)、さらに遊走性においても有意に減少し (各々 P<0.001 および P=0.0148)、浸潤性については最も顕著に減少した (各々 P<0.001 および P=0.001)。また穏やかながらアポトーシス活性の上昇が確認できた (各々 P=0.0158 および P=0.0055)。さらに、miR-101 の標的遺伝子候補のひとつとされている cyclooxygenase-2 (COX-2) の免疫染色を行ったところ漿液性腺癌 21 例中 11 例 (52.4%)が強陽性を示し、その強発現と miR-101 の発現低下には有意な相関が認められた (P=0.035)。

以上より、miR-101 と miR-152 は子宮体部漿液性腺癌において有意な予後因子となりうる可能性が示唆された。また、それらの miRNA は漿液性腺癌細胞において抗腫瘍効果を示し、細胞増殖や浸潤性に関わる遺伝子を制御していると推定される。

A. 研究目的

漿液性腺癌は子宮内膜癌の 10%程度を占め、閉経後に好発するホルモン非依存性の疾患である。早期よりリンパ節転移、脈管侵襲、子宮外進展を高率に示し、再発および死亡率が高いなど予後不良の疾患として知られている。I 期に限定しても 5 年生存率が 15-51%であることや、Grade3 の類内膜腺癌と比較してもその予後が不良であるとの報告もあり、その組織学的悪性度の高さが注目されている。類内膜腺癌と比較して漿液性腺癌はその

症例数の少なさなどから発生および進展機序、予後因子を含め未だ不明な点が多い。

マイクロ RNA (microRNA: miRNA)とは、タンパク質をコードしていない 1 本鎖の内因性低分子 RNA であり、遺伝子発現を転写後レベルで抑制する機能性 RNA として近年注目されている。miRNA は多数の癌種における癌化の過程において、癌遺伝子あるいは癌抑制遺伝子として働くことがわかってきた。また、浸潤・転移に関与する miRNA についても報告がなさ

れており、miRNA の発現異常は発癌のみならず進展機構にも関与していると言える。そこで、miRNA を用いて漿液性腺癌の発癌および進展のメカニズムの一端を解明することができないであろうかと着想し、本研究では漿液性腺癌の miRNA プロファイリングを明らかにするとともに、その発現異常と臨床病理学的因子と予後との関連について検討した。また、miRNA 導入での癌細胞における in vitro での機能解析を行った。

## B. 研究方法

### 1. 症例

#### 1) 細胞株

癌研有明病院婦人科平井康夫博士より分与を受けたヒト子宮内膜漿液性腺癌由来の SPAC-1-L を用いた。細胞培養は推薦された条件に準じて行った。

#### 2) 臨床検体

2001 年から 2006 年の 5 年間に手術を行ない、病理組織学的検査により漿液性腺癌と診断され、予め本学倫理委員会に承認されたインフォームドコンセントの下に同意を得られた 21 例について検討した。また子宮内膜癌以外で手術を受けた 7 人の女性から得られた正常子宮内膜組織を(増殖期 4 例、分泌期 3 例)対照として用いた。他組織の混在を認めない症例を選択し、RNA 抽出には、ハマトキシリン・エオジン染色により少なくとも 90% 以上の癌を含む標本を用いた。miRNA を含む全 RNA は凍結組織および培養細胞株から miRNeasy Mini Kit (Qiagen, Valencia, CA, USA) を用いて抽出した。

### 2. miRNA マイクロアレイ解析

凍結組織より抽出した全 RNA の純度と濃度を、NanoDrop ND-1000 (NanoDrop Technologies, Wilmington, DE, USA) および Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) を用いて測定した後、470 個のヒト miRNA を解析可能なアジレント社の miRNA マイクロアレイスライドを用いてアレイ解析を行った。同社のプロトコールに沿って反応を行い、100 ng の全 RNA を pCp-Cy3 によりラベル化した。ハイブリダイゼーション後洗浄を行い、Agilent microarray scanner (Agilent Technologies) でスキャンを行った。Agilent Feature Extraction software Ver. 9.5.3.1 (Agilent Technologies) を用いてデータを抽出し、Gene Spring GX 7.3.1 software (Agilent Technologies) を用いて miRNA 発現解析を行った。発現量は中央値で表した。

### 3. Real-time 定量的 RT-PCR

臨床検体の凍結組織より抽出、精製した 5 ng の全 RNA に対し TaqMan MicroRNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems) を用いて逆転写反応を行い、cDNA を作製した。Real-time 定量的 PCR は、ABI7500 thermocycler (Applied Biosystems) および TaqMan probe (Applied Biosystems) を用いて施行した。マイクロアレイ解析で正常組織と比較し 2 倍以上の発現低下を認めた 8 つの miRNA (miR-101, miR-10b\*, miR-133a, miR-133b, miR-152, miR-29b, miR-34b, および miR-411) と発現上昇を認めた 3 つの miRNA (miR-200a, miR-200b, および miR-205) について発現量の検討を行った。RNU6B 遺伝子の値は内在性の標準と

して使用し、RNU6B 遺伝子の発現量を基準とした個々の miRNA 遺伝子の発現量で、臨床検体の発現を比較検討した。いずれの反応も 2 回施行し、結果には得られた値の平均値を用いた。

#### 4. 免疫組織化学染色

ストレプトアビジン・ビオチン法にて、ヒストファインキット(Nichirei, Tokyo, Japan) を用いて行った。一次抗体として抗 COX-2 ポリクローナル抗体 (C-20) (Nichirei, Tokyo, Japan) を用いた。一次抗体の希釈は 500 倍で用いた。陽性コントロールはヒト腎臓を用いた。COX-2 の染色性は、癌細胞の細胞質に認められ、文献に従い陰性、弱陽性、強陽性に分類し評価した。

#### 5. miRNA 前駆体の導入

SPAC-1-L (細胞数:  $1 \times 10^5$  個) に 100 pmol の miRNA 前駆体物質である Pre-miR miRNA Precursor Molecules (Applied Biosystems) 、および Pre-miR miRNA Molecules Negative Control 1 (Applied Biosystems) を LipofectamineRNAiMAX (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) を用いてリバーストランスフェクション法により導入した。機能解析には、導入の 72 時間後に細胞を回収し用いた。反応は  $N=3$  で 3 回施行し、結果には得られた値の平均値を用いた。

#### 6. miRNA 導入による機能解析

##### 6-1: 細胞増殖能試験

$1 \times 10^5$  個のトランスフェクション後の細胞を 96well Plate へ播種し、72 時間後に Cell counting kit-8 (Dojindo) を用い

て吸光度を測定した。

##### 6-2: 遊走能・浸潤能試験

1% BSA 培地中の  $5 \times 10^4$  個の細胞を 8  $\mu\text{m}$  の孔を有する 24 well insert チャンバー (BD Biosciences) の膜上に播種し、浸潤能アッセイでは同数の細胞を 24 well BioCoat Matrigel Invasion チャンバー (BD Biosciences) 膜上に播種した。いずれにおいても下方の Well には走化性誘起作用物質として 10% FBS を含む培地を用いた。遊走能アッセイは 6 時間、浸潤能アッセイは 12 時間培養した後、膜の孔を移動した細胞の細胞数をカウントした。

##### 6-3: アポトーシス活性解析試験

Caspase 活性は Caspase-Glo 3/7 Assay (Promega) を用い解析を行い、Annexin V Conjugates を用いた Flow Cytometry の解析は  $1 \times 10^5$  個の導入細胞を使用して Annexin V Assay Kits(MBL)を用いて解析を行った。

#### 7. 統計解析

統計学的解析には Stat View 5.0 (SAS Institute Inc., NC, USA) を使用した。正常組織と比較して 2 倍以上の増減のあった miRNA を選択し、さらに Mann-Whitney 検定により正常組織との間に有意差のあったものを後の検討に用いた。結果は平均値  $\pm$  標準偏差で示し、Mann-Whitney 検定により病理組織学的因子と miRNA の発現異常との相関を検討した。予後の検討には個々の miRNA の発現量の中央値を基準に群分けし用いた。生存曲線は Kaplan-Meier 法を用い、それぞれの臨床因子について全生存期間との関連を log-rank test で解析し、さらに多変量解析を行った。one-way ANOVA, Bonferroni 検

定を多群間の比較検定に用いた。いずれの検定も危険率 P 値が有意水準 5% 以下をもって有意差ありと判定した。

(倫理面への配慮)

研究を行うに当たり、事前に研究プロトコルを東北大学医学系研究科倫理委員会の審査にかけ承認を受けた。

## C. 研究結果

### 1. miRNA マイクロアレイ解析

正常組織と比較し、漿液性腺癌において 2 倍以上の発現の上昇を示した miRNA は 66 個であり、発現の低下を示した miRNA は 54 個であった。最も発現の上昇を示したものは miR-205 (267.8 倍)で、最も発現の低下を示したものは miR-133a (142.1 倍)であった。

### 2. miRNA の発現量

miRNA の発現量の確認のために、文献でその機能が明らかとなっている 11 個の miRNA に着目し、Real-time 定量的 PCR を行った。マイクロアレイの結果とほぼ一致して、miR-101, miR-10b\*, miR-133a, miR-133b, miR-152, miR-29b, miR-34b, および miR-411 においては正常内膜組織と比較して発現量の低下を認め、miR-205 は発現量の上昇を認めた。

### 3. miRNA の発現異常と臨床病理学的因子との関連

miR-10b\*, miR-29b, および miR-455-5p の発現低下と脈管侵襲の存在は有意な関連が認められた(各々 P=0.048, P=0.013, および P=0.032)。

また、miR-101 の標的遺伝子候補のひとつとされている cyclooxygenase-2

(COX-2) の免疫染色を行ったところ、漿液性腺癌 21 例中 11 例 (52.4%) が強陽性を示し、その強発現と miR-101 の発現低下には有意な相関が認められた (P=0.035)。

### 4. miRNA の発現異常と予後との関連

miR-101, miR-10b\*, miR-139-5p, miR-152, miR-29b, および miR-455-5p において、発現低下群で全生存期間は有意に短縮していた。miR-152, miR-29b, および miR-455-4p において、発現低下群で無病生存期間は有意に短縮していた。多変量解析により全生存では脈管侵襲と miR-152 (P=0.021)、無病生存では脈管侵襲、miR-101 (P=0.016) および miR-152 (P=0.010) において有意差が認められた。

### 5. miR-101 および miR-152 の漿液性腺癌細胞株への導入による影響

漿液性腺癌細胞における miR-101 および miR-152 の機能を明らかにするために、漿液性腺癌由来細胞株 SPAC-1-L に miR-101 および miR-152 を導入後、機能解析を行った。miRNA のいずれにおいても細胞増殖が有意に抑制された (各々 P<0.001 および P=0.01)。

さらに遊走性試験においては miR-101、miR152 を導入した細胞はコントロール細胞に比較して 71.3%、27.4% の遊走能の減少が認められた。浸潤能においてはその抑制効果は最も顕著であり 93.4%、74.3% の抑制効果が認められた。カスパーゼ 3/7 活性は穏やかながら miRNA 導入後の細胞で上昇が確認され (各々 P=0.0158 および P=0.0055)、フローサイトメトリーでの Annexin V の解析ではそれぞれの導入細胞でアポトーシス活性の上昇した

Annexin V 陽性の細胞数の上昇（各々2.2倍および1.4倍）が認められた。

#### D. 考察

本研究では漿液性腺癌における miRNA の発現プロファイリングを明らかにし、その発現異常と臨床病理学的因子および予後との関連、さらにそれらの miRNA の癌細胞での影響について検討した。多変量解析により miR-101 と miR-152 は有意な予後因子と考えられた。miR-101 および miR-152 の細胞導入により漿液性腺癌細胞の増殖は有意に抑制され、miR-101 導入群においてその抑制はより著明であった。また、癌細胞の遊走性・浸潤性も減少させることが分かった。さらに、穏やかながらアポトーシス活性も上昇を誘導することがわかった。中でも特に浸潤性の制御は顕著であり、漿液性腺癌での子宮外病変が顕著であるという特徴的から、それらとの関連を示す大変興味深い結果が得られたと考えられる。さらに、miR-101 の標的遺伝子のひとつと報告されている COX-2 の免疫染色強発現群において miR-101 は有意に低下しており、COX-2 タンパクの発現異常と miR-101 の発現異常との間に関連があることが示唆された。今後はさらなる詳細な機能解析と標的遺伝子の検索を行うことにより、予後不良の漿液性腺癌における新規分子標的治療薬の開発などにつながると考える。

#### E. 結論

漿液性腺癌において miR-101 および miR-152 は有意な予後因子である。また、これらの miRNA は癌細胞において抗腫瘍効果、特に浸潤性を制御することが明

らかとなった。その詳細な機能や標的遺伝子については今後さらなる検討が必要である。

#### F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

#### G. 研究発表

論文発表：

Hiroki E, Akahira J, Suzuki F, Nagase S, Ito K, Suzuki T, Sasano H, Yaegashi N. Changes in microRNA expression levels correlate with clinicopathological features and prognoses in endometrial serous adenocarcinomas. *Cancer Sci.* 2010;101(1):241-9.

学会発表：

第 69 回日本癌学会学術総会「子宮体部漿液性腺癌におけるマイクロ RNA の役割」  
鈴木史彦、赤平純一、廣木恵理、永瀬智、伊藤潔、笹野公伸、八重樫伸生 2010 年 9 月、大阪

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

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

「 卵巣粘液性腺癌に対する SOX 療法に関する研究等 」

研究分担者 紀川純三 鳥取大学医学部附属病院がんセンター 教授

研究要旨

近年、明細胞腺癌や粘液性腺癌の化学療法抵抗性が報告され、組織型に基づく化学療法レジメンの必要性が指摘されている。本研究では、卵巣粘液性腺癌に対する新たな治療法を開発するために、臨床的、基礎的検討を行い、S-1 と L-OHP 併用療法（SOX 療法）の有効性を示唆した。さらに、S-1 と L-OHP 併用療法（SOX 療法）の第 II 相試験を開始した。

A. 研究目的

卵巣粘液性腺癌に対する新たな治療法を開発する。

B. 研究方法

多施設共同研究により、卵巣粘液性腺癌の臨床病理学的特徴について検討した。

卵巣粘液性腺癌由来細胞株を用いて、至適化学療法を検索した。

組織学的確定診断が得られている進行・再発・転移性卵巣粘液性腺癌を対象として、SOX 療法（S-1+Oxaliplatin 併用療法）の有効性及び安全性を知るために第II相試験を開始した。

（倫理面への配慮）

本試験はヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則を遵守し、臨床試験に関する倫理指針に従って実施する。

C. 研究結果

中央病理再判定（Central Pathological Review）の結果では、各施設で卵巣粘液性腺癌と診断された 189 例のうち、卵巣粘液性腫瘍は

151 例であり、卵巣粘液性腺癌と診断されたのは 64 例のみであった。粘液性腺癌と診断された 64 例のうち、45 例（70.3%）が早期癌症例であった。腫瘍の完全摘出が可能であった卵巣粘液性腺癌と漿液性腺癌との間では予後に差を認めなかったが、腫瘍の完全摘出が不可能であった卵巣粘液性腺癌の予後は有意に不良であり、粘液性腺癌の化学療法低感受性が示唆された。

卵巣粘液性腺癌由来細胞株を用いた基礎的検討の結果、オキザリプラチン（L-OHP）と 5-FU との併用では、5 株中 4 株で 50%以

上の細胞増殖抑制効果を示し、ヌードマウスを用いた癌性腹膜炎モデルにおいても L-OHP あるいは 5-FU 単独療法に比して有意に生存期間が延長した。

現在、進行・再発・転移性卵巣粘液性腺癌を対象として、SOX 療法（S-1+Oxaliplatin 併用療法）の有効性及び安全性を知るために第 II 相試験を行っている。

D. 考察

Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) は、卵巣粘液性腺癌に対する至適化学療法レジメンの候補としてカペシタビンと L-OHP との併用療法（XELOX 療法）と TC 療法との無作為比較試験を計画している。また、GOG では、XELOX 療法と分子標的薬剤の併用が検討されている。本邦では、「進行・再発卵巣粘液性腺癌に対する SOX 療法（S-1+Oxaliplatin 併用療法）の有効性及び安全性に関する検討（第 II 相試験）」を全国規模で開始し、30 例症例登録となっている。

E. 結論

卵巣粘液性腺癌に対する新たな治療法として SOX 療法の効果が期待される。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし（総括研究報告書にまとめて記入しますので記入しません）

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takano M, Sugiyama T, Yaegashi N, Sagae S, Kuzuya K, Udagawa Y, Tsuda H, Suzuki M, Kigawa J, Goto T, Tsuda H,



- Moriya T, Kikuchi Y. Less Impact of Adjuvant Chemotherapy for Stage I Clear Cell Carcinoma of the Ovary: A Retrospective Japan Clear Cell Carcinoma Study. 2010 Dec;20(9):1506-1510.
2. Nagase S, Katabuchi H, Hiura M, Sakuragi N, Aoki Y, Kigawa J, Saito T, Hachisuga T, Ito K, Uno T, Katsumata N, Komiyama S, Susumu N, Emoto M, Kobayashi H, Metoki H, Konishi I, Ochiai K, Mikami M, Sugiyama T, Mukai M, Sagae S, Hoshiai H, Aoki D, Ohmichi M, Yoshikawa H, Iwasaka T, Udagawa Y, Yaegashi N; Japan Society of Gynecologic Oncology. Evidence-based guidelines for treatment of uterine body neoplasm in Japan: Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) 2009 edition. 2010 Dec;15(6):531-42. Epub 2010 Nov 11.
3. Tsuda H, Ito K, Yaegashi N, Hirasawa A, Sudo T, Kita T, Terai Y, Kigawa J, Sugiyama T, Aoki D. Relationship between ABCF2 expression and response to chemotherapy or prognosis in clear cell adenocarcinoma of the ovary. 2010 Jul;20(5):794-7.
4. Nishimura S, Tsuda H, Ito K, Takano M, Terai Y, Jobo T, Kigawa J, Sugiyama T, Yaegashi N, Aoki D. Differential expression of hypoxia-inducible protein 2 among different histological types of epithelial ovarian cancer and in clear cell adenocarcinomas. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 20(2):220-6.
5. Takano M, Sugiyama T, Yaegashi N, Suzuki M, Tsuda H, Sagae S, Udagawa Y, Kuzuya K, Kigawa J, Takeuchi S, Tsuda H, Moriya T, Kikuchi Y. The impact of complete surgical staging upon survival in early-stage ovarian clear cell carcinoma: a multi-institutional retrospective study. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 19(8):1353-7.
6. Takano M, Kikuchi Y, Asakawa T, Goto T, Kita T, Kudoh K, Kigawa J, Sakuragi N, Sakamoto M, Sugiyama T, Yaegashi N, Tsuda H, Seto H, Shiwa M. Identification of potential serum markers for endometrial cancer using protein expression profiling. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010 136(3):475-81.
7. Sato S, Itamochi H, Shimada M, Fujii S, Naniwa J, Uegaki K, Sato S, Nonaka M, Ogawa T, Kigawa J. Preoperative and intraoperative assessments of depth of myometrial invasion in endometrial cancer. 2009 Jul;19(5):884-7.
8. Fujiwara K, Nagao S, Kigawa J, Noma J, Akamatsu N, Miyagi Y, Numa F, Okada M, Aotani E. Phase II study of intraperitoneal carboplatin with intravenous paclitaxel in patients with suboptimal residual epithelial ovarian or primary peritoneal cancer: a Sankai Gynecology Cancer Study Group Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 19(5):834-7.
9. Shimada M, Kigawa J, Ohishi Y, Yasuda M, Suzuki M, Hiura M, Nishimura R, Tabata T, Sugiyama T, Kaku T. Clinicopathological characteristics of mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2009 113(3):331-4.
10. Sato S, Itamochi H, Kigawa J, Oishi T, Shimada M, Sato S, Naniwa J, Uegaki K. Combination chemotherapy of oxaliplatin and 5-fluorouracil may be an effective regimen for mucinous adenocarcinoma of the ovary: a potential treatment strategy. *Cancer Sci*. 2009 100(3):546-51.
11. Saga Y, Ohwada M, Suzuki M, Konno R, Kigawa J, Ueno S, Mano H. Glutathione peroxidase 3 is a candidate mechanism of anticancer drug

- resistance of ovarian clear cell adenocarcinoma. *Oncol Rep.* 2008 20(6):1299-303.
12. Fujii S, Kakite S, Nishihara K, Kanasaki Y, Harada T, Kigawa J, Kaminou T, Ogawa T. Diagnostic accuracy of diffusion-weighted imaging in differentiating benign from malignant ovarian lesions. *J Magn Reson Imaging.* 2008 28(5):1149-56.
13. Kawaguchi W, Itamochi H, Kigawa J, Kanamori Y, Oishi T, Shimada M, Sato S, Sato S, Terakawa N. Chemotherapy consisting of paclitaxel and carboplatin benefits a patient with malignant mixed müllerian tumor of the fallopian tube. *Int J Clin Oncol.* 2008 13(5):461-3.
14. Katsumata N, Fujiwara Y, Kamura T, Nakanishi T, Hatae M, Aoki D, Tanaka K, Tsuda H, Kamiura S, Takehara K, Sugiyama T, Kigawa J, Fujiwara K, Ochiai K, Ishida R, Inagaki M, Noda K. 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.* 2008 38(11):777-85.
15. Shimogai R, Kigawa J, Itamochi H, Iba T, Kanamori Y, Oishi T, Shimada M, Sato S, Kawaguchi W, Sato S, Terakawa N. Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha gene affects the outcome in patients with ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2008 18(3):499-505.
16. Itamochi H, Kigawa J, Terakawa N. Mechanisms of chemoresistance and poor prognosis in ovarian clear cell carcinoma. *Cancer Sci.* 2008 99(4):653-8.
17. Takano M, Sugiyama T, Yaegashi N, Sakuma M, Suzuki M, Saga Y, Kuzuya K, Kigawa J, Shimada M, Tsuda H, Moriya T, Yoshizaki A, Kita T, Kikuchi Y. 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.* 2008 18(5):937-42.
18. Fujii S, Matsusue E, Kigawa J, Sato S, Kanasaki Y, Nakanishi J, Sugihara S, Kaminou T, Terakawa N, Ogawa T. Diagnostic accuracy of the apparent diffusion coefficient in differentiating benign from malignant uterine endometrial cavity lesions: initial results. *Eur Radiol.* 2008 18(2):384-9

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

卵巣がんにおける薬物療法に関する臨床的、臨床に繋がる基礎研究

分担研究者 杉山 徹 岩手医科大学医学部 産科婦人科学教室教授

研究要旨

FDA の治験として GOG が進めた GOG218 に我々も医師主導治験として症例登録を行い、治験薬の投与を終了し、経過観察を行った。2010ASCOにて GOG218 結果が発表され、有意な PFS の延長が認められた。医師主導治験として欧米と同時に bevasizumab が投与できたことは画期的なことであり、医師にとっても患者にとっても大きな意義を示すことになる。研究者はこの試験を通じて GOG との協議などグローバル試験に関して、非常に多くのことを学ぶことができ、現在もさらに深化している。多くの開発がグローバルで進む中、重要な科学的な取り組みであった。

A. 研究目的

卵巣がんにおける薬物療法に関する臨床的、translational study を大きな目的とした研究である。重要な部分は共同研究として卵巣がん標準的治療の確立にむけてグローバルに進む臨床研究に当初より日本も参加することにより、日本でも欧米と同時に最新のエビデンスを共有し標準的医療の構築に参画できることである。Gynecologic Oncology Group (US) に日本 12 施設が連携して入り、毎年 2 回、アメリカ各地で開催される business meeting に参加し、卵巣がんに関する臨床研究の議論に加わり、また、本邦でも実施可能な臨床試験を協議し、標準的な paclitaxel/ carboplatin に phase II study にて高い有効性が示されている bevasizumab を併用するランダム化試験 (GOG218) に参加して、世界と同時にこの研究結果が共有できることを目指した。この試験は米国 FDA への承認申請を目的とした治験として行なわれた。一方、難治性卵巣がんである明細胞腺癌に対する標準的治療は確立されておらず、組織型別の治療の重要性が必要であるという国

際コンセンサスを得ることができた。明細胞腺癌に対する標準的治療の確立を目的とした明細胞腺癌に特化した国際ランダム化試験は日本を中心に Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) の枠組みの中で順調に登録が進み、予定より約 4 ヶ月早い 2011 年 2 月に終了し、現在経過の観察に移行した。

B. 研究方法

1. GOG218: 初発の III/IV 期卵巣がん、腹膜がん、卵管がんに対して、「paclitaxel/ carboplatin に続くプラセボ投与」と「paclitaxel/carboplatin に bevasizumab 併用に続くプラセボ投与」と「paclitaxel/carboplatin に bevasizumab 併用に続く bevasizumab 投与」のランダム化試験 (NCI 承認 02/27/09) であり、bevasizumab とプラセボの提供は NCI が行なった。本治験は国内では医師主導治験として GCP 準拠して行なわれ、米国の規制要件および関連通知にも準じて行なわれた (FDA 規制要件、Code of Federal Regulations)。被験者の保護に関して、研究者はすべてヘルシンキ宣言に従って試験を実施した。NCI に登録した

岩手医科大学治験審査委員会 (IRB) 承認を受けた。国内では岩手医科大学を含めて8施設で行なった。登録は2007年11月21日より2009年10月31日で、国際的に1800例集積のうち、日本から44例の登録(岩手医科大学から6例)を登録することができた。

2. GCIG/JGOG3017: 初発卵巣明細胞癌I-IV期を対象に、卵巣がんで標準的な「paclitaxel/carboplatin」を対照に「cisplatin/irinotecan」を比較する国際ランダム化試験である。日本発の初めての医師主導試験であり、24時間体制のweb randomizationを行い、韓国、イタリア、フランス、イギリスが参加している。IRB承認を受けヘルシンキ宣言下にGCPを遵守して行なわれている。登録期間は2006年9月から2011年5月の登録期間であったが、登録は順調に進み、2011年2月で662例の登録が完了した。現在、2.25年のfollow-up期間に入った。

### C. 研究結果

1. GOG218: 研究期間中にインフォームドコンセントを取得した6例が登録された(8施設全体では44例)。現時点で6例中4例が再発している。8施設でのIRB認可手続きにばらつきがあったこと、bevasizumabへの期待が高く、accrualが良好で試験が早期に終了したことより、本邦からの登録は予定の90例には達しなかったが、GOGからの監査では高いqualityであることが報告された。GOG218最終結果では、bevasizumabをTC療法と併用し、さらにbevasizumabでの維持療法を行うことで無増悪生存期間(PFS)の改善が示されたが、全生存期間(OS)の改善は無く、費用対効果が現実的な課題であることが明確になった。

2. GCIG/JGOG3017: 2011年2月4日で予定の662例の集積が完了した。試験開始半年は各施設でのIRB承認などの関係で

登録が進まなかったがそれ以降は順調な登録が進んだ。国際的には各国で規制要件や薬剤提供などが異なることより、logistic meetingを世界数箇所で開催しながら、調整を行なった。プロトコルに原因する患者被害に関する保険も初めて日本の保険会社と締結し、国際的に対応できる体制も整った。韓国、イタリア、フランス、イギリスからの登録も行われた。

### D. 考察

FDAの治験としてGOGが進めたGOG218に日本からも医師主導治験として症例登録を行うことができた。bevasizumabが未承認薬であることより、安全性に最大限に留意し各施設1例1例慎重に登録を行なったことより、岩手医科大学から6例、全体で44例に留まった。実際当初からbevasizumab特有の有害事象である腸管穿孔が起こり、日本から登録する症例について班員で議論を繰り返した。また、国際的にはbevasizumabへの期待が高いことを物語るようにaccrualが加速度的に進み、試験終了が早まった。そういった状況であったので、本邦からの登録数は予定を下回ることになった。しかし、この試験は日本初の医師主導国際治験であり、厚労科研費にてサポートされた意義は大きい。GOGはこの試験は米国FDAへの承認申請を目的とした治験として行なったわけで、欧米での同様な試験(ICON7)も同様にpositive dataが発表された(2010 ESMO)。欧州では承認申請が行われ、米国でもその準備中である。本邦PMDAでも卵巣がんに対してbevasizumabの承認が進むとすると画期的なことであり、医師にとっても患者にとっても大きな意義を示すことになると考えられる。また、研究者はこの試験を通じてGOGとの協議などグローバル試験に関して、非常に多くのことを学ぶことができた。同様に日本初の日本発の国際ランダム化試験であるGCIG/JGOG3017試験では国による規制、SAE報告などの違いを1つずつ解

決していきながら、慎重に試験を進めた結果、予定より早く登録は終了できた。病理診断は web 下での国際中央病理判定 (GPR) を行ない、最終 GPR は今年の春に行う予定である。第 3 回 Independent Data Monitoring Committee (IDMC) も ASCO 時にアメリカで開催し、中間報告を行う。同時にこの試験では translational study (TR) も行なっており、将来の分子標的治療への足がかりともなることが期待できる。以上、この取り組みからも今後のグローバル試験の方法論の多くのことを学ぶことができた。M-TOR inhibitor を用いた GOG 試験への参加 (主導) の話も GOG から受けており、難治性がんである卵巣明細胞腺癌に対するエビデンスが日本を中心とした試験から世界へ発信できる期待がある。

#### E. 結論

2つの国際医師主導試験 (治験) を行なった。まず、卵巣がんにて最も期待される分子標的薬である血管新生阻害剤 bevacizumab を用いた、次の標準的治療法に繋がる GOG(US) が主導する試験 (GOG218) に岩手医科大学から 6 例 (日本全体で 44 例) 登録し、この結果は positive で 2010 年の ASCO plenary session で発表された。また、第 2 は我々が主導する難治性卵巣がん「明細胞腺癌」に対する国際ランダム化試験は順調に進み、予定より 4 カ月早く目標症例 662 例に到達した。今後は follow-up と TR が進んでいく。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表 (21 年度)

##### I. 論文発表

- 1) Seisuke, Kumagai, Muneaki Shimada, Toru Sugiyama. Emerging Pharmacotherapies in Ovarian Cancer: Focus on Pegylated Liposomal Doxorubicin. *Clinical Medicine Reviews in Women's Health*

2010:2

- 2) Maki Ikeda, Akira Kurose, Eriko Takatori, Toru Sugiyama, Frank Traganos, Zbigniew Darzynkiewicz and Takashi Sawai : DNA damage detected with gammaH2AX in endometrioid adenocarcinoma cell lines. *Int J Oncol* 36(5):1081-8 (2010)
- 3) Masatoshi Murai · Eriko Takatori · Hideo Omi · Chizuko Isurugi · Tatsuya Honda · Seisuke Kumagai · Tadahiro Shoji · Rie Oyama · Akira Yoshisaki · Toru Sugiyama. Anti-M $\mu$  llerian hormone and 3D-power Doppler histogram: markers of ovarian function with in vitro fertilization treatment . *Reproductive Medicine and Biology*. 8. 151-161. 2010
- 4) Takakura Satoshi, Takano Masashi, Takahashi Fumiaki, Saito Toshiaki, Aoki Daisuke, Inaba Noriyuki, Noda Kiichiro, Sugiyama Toru, Ochiai Kazunori, on behalf of the Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG); 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: 240-47. 2010
- 5) Tsuda Hiroshi, Ito Kiyoshi, Yaegashi Nobuo, Hirasawa Akira, Sudo Tamotsu, Kita Tsunekazu, Terai

- Yoshito, Kigawa Junzo, Sugiyama Toru, Aoki Daisuke, : Relationship Between ABCF2 Expression and Response to Chemotherapy or Prognosis in Clear Cell Adenocarcinoma of the Ovary. *Int J Gynecol Cancer.*; 20(5):794-797, July 2010.
- 6) Nishimura Sadako, Tsuda Hiroshi, Ito Kiyoshi, Takano Masashi, Terai Yoshito, Jobo Toshiko, Kigawa Junzo, Sugiyama Toru, Yaegashi Nobuo, Aoki Daisuke: Differential Expression of Hypoxia-Inducible Protein 2 Among Different Histological Types of Epithelial Ovarian Cancer and in Clear Cell Adenocarcinomas. *Int J Gynecol Cancer.* 20(2):220-226, February 2010.
- 7) Takano Masashi, Sugiyama Toru, Yaegashi Nobuo, Sagae Satoru, Kuzuya Kazuo, Udagawa Yasuhiro, Tsuda Hiroshi, Suzuki Mitsuaki, Kigawa Junzo, Goto Tomoko, Tsuda Hitoshi, Moriya Takuya, Kikuchi Yoshihiro: Less Impact of Adjuvant Chemotherapy for Stage I Clear Cell Carcinoma of the Ovary: A Retrospective Japan Clear Cell Carcinoma Study. *Int J Gynecol Cancer.* 20(9):1506-1510, December 2010.
- 8) 杉山徹: 卵巣がん治療の現況と将来. 産婦人科治療. 100(3): 331-339, 2010.
- 9) 杉山徹: 卵巣がん治療の現況と将来. 産婦人科治療, 101(3) : 207-215, 2010.
- 10) 杉山徹、竹内聡: 卵巣がん. 各疾患領域の治療の現状とメディカルニーズ DATABOOK. 技術情報協会. 67-81. 2010.
- 11) 杉山徹: 開発治験・臨床試験推進委員会報告. 第8回婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構年次会議(総会)記録集. 64-47. 2010
- 12) 杉山徹: 婦人科がんの治療の現況と明細胞腺癌への取り組み. 日本産科婦人科学会千葉地方部会会誌. 3(2). 90-92. 2010
- 13) 杉山徹: Interview 第47回日本癌治療学会学術集会会長に聞く 患者・家族, 医療者, 行政, 企業, マスコミがともに考える癌医療. 漢方医学. 34(1), 4-7, 2010
- 14) 杉山徹: 婦人科がん(第48回日本癌治療学会関連特集=臨床の最前線). MEDICAMENT NEWS. 第2028号. 17-19. 2010
- 15) 連美穂, 宮原義也, 山口聡, 西村隆一郎, 島田宗昭, 紀川純三, ○杉山徹, 加来恒壽: 卵巣粘液性腺癌の臨床病理学的検討—多施設共同研究—. 産婦人科の進歩, 62(1) : 42-43, 2010.
- 16) 杉山徹: 卵巣がん(臓器別部位の治療戦略). がん治療最前線—米国癌学会(ASCO)のトピックスを中心に—. 1(1), 113-125, 2010
- 17) 竹内聡、杉山徹: 婦人科がん. EBM がん化学療法・分子標的治療法 2010-2012. 1(1), 383-394, 2010
- 18) 庄子忠宏, 高取恵里子, 村井正俊, 畑山伸弥, 小見英夫, 利部正裕, 本田達也, 熊谷晴介, 諸原雄一, 吉崎陽, 杉山徹, 海道善隆, 三浦史晴, 佐藤顕:

局所進行子宮頸癌に対する  
Tri-Weekly

Cisplatin(CDDP)/Irinotecan(CPT-11)  
)療法による術前化学療法の治療成績.  
癌と化学療法, 37(4) : 643-648,  
2010.

- 19) 庄子忠宏, 高取恵里子, 畑山伸弥, 三浦自雄, 海道善隆, 小見英夫, 本田達也, 諸原雄一, 熊谷晴介, 竹内聡, 吉崎陽, 杉山徹 : 岩手県における隔年検診以降の子宮がん検診成績—隔年検診は安全であるかを検証する—. 日本がん検診・診断学会誌, 18(2) : 136-140, 2010.
  - 20) 高田杏奈, 村井正俊, 高取恵里子, 畑山伸弥, 尾上洋樹, 永沢崇幸, 賀来宏維, 三浦史晴, 西郡秀和, 熊谷晴介, 福島明宗, 吉崎陽, 杉山徹 : 潜在性絨毛膜羊膜炎に対する“柴苓湯”を用いた治療効果の検討産婦人科漢方研究のあゆみ No. 27 64-66, 2010
  - 21) 高取恵里子, 庄子忠宏, 黒瀬顕, 杉山徹 : DNA 損傷修復マーカーを用いた卵巣明細胞腺癌に対する抗癌剤の細胞効果の検討. 岩手医学会誌. 62(1), 47-58, 2010
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)  
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

「卵巣癌に関する MDR1 遺伝子のエピジェネティックな異常に関する研究」

研究分担者 竹原和宏 施設名 呉医療センター・中国がんセンター  
所属部署・役職名 婦人科 科長

研究要旨

*MDR1* は P 糖蛋白をコードする遺伝子で、P 糖蛋白の過剰発現が腫瘍の治療抵抗性と関連するといわれている。卵巣癌における *MDR1* 遺伝子の役割を明らかにする目的で、卵巣癌細胞における *MDR1* 遺伝子の DNA メチル化を methylation-specific PCR にて検討した。卵巣癌における *MDR1* 遺伝子のメチル化は株化細胞で 12 例中全例（100%）、摘出組織では 13 例中 5 例（38%）でみられた。*MDR1* の mRNA と蛋白発現をそれぞれ real-time RT-PCR と免疫組織化学染色にて評価したところ、株化細胞での検討では *MDR1* 遺伝子の mRNA 発現、蛋白発現の両者の消失がみられた。卵巣癌細胞においてエピジェネティックな変化が本疾患の治療抵抗性に関与する可能性が考えられた。

A. 研究目的

*MDR1* は P 糖蛋白をコードする遺伝子で、多くの抗腫瘍薬を細胞外へ排泄する役割を担っており、P 糖蛋白の過剰発現が腫瘍の治療抵抗性と関連するといわれている。代表的なエピジェネティック異常である DNA メチル化は遺伝子変化と同様に発癌のあらゆる課程に関与しうるものであるが、卵巣癌における *MDR1* 遺伝子のそれは明らかでない。卵巣がんにおける *RUNX3* のエピジェネティックな異常の有無について明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

卵巣癌細胞における *MDR1* 遺伝子の DNA メチル化を methylation -specific PCR にて検討した。次に *MDR1* の mRNA と蛋白発現をそれぞれ real-time RT-PCR と免疫組織化学染色にて評価した。これらの結果と臨床病理学的情報との相関を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究プロトコールは院内倫理委員会

の審査を受け、承認された。検体採取は病理診断に支障のない範囲で行われ、また研究成果で患者名が公表されることはないため、患者に不利益は発生しないと判断された。

C. 研究結果

卵巣癌における *MDR1* 遺伝子のメチル化は株化細胞で 12 例中全例（100%）、摘出組織では 13 例中 5 例（38%）でみられた。株化細胞での検討では *MDR1* 遺伝子の mRNA 発現、蛋白発現の両者の消失がみられ、*MDR1* 発現は DNA メチル化の有無に関連すると考えられた。

D. 考察

卵巣癌細胞において *MDR1* 遺伝子のメチル化が高率に認められたことから、エピジェネティックな変化が本疾患の治療抵抗性に関与すると思われる。

E. 結論

卵巣癌においてメチル化状態を検索することが、予後予測や治療方針決定に寄与する可能性が考えられた。



## F. 健康危険情報

特記すべき事項なし(総括研究報告書にまとめて記入しますので記入しません)

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 小倉聖剛, 川上洋介, 竹原和宏, 熊谷正俊, 水之江知哉, 谷山清己. 術後組織にて診断された悪性転化を伴う卵巣成熟嚢胞性奇形腫の1例. 広島医学(0367-5904)62巻11号 Page546-549.
2. 中村紘子、竹原和宏、下戸麻衣子、川上洋介、佐村 修、熊谷正俊、水之江知哉、原田美恵子、坂根潤一、西村俊直、齋藤彰久、谷山清己. 婦人科細胞診で診断しえた再発膀胱癌の1例. 日臨細胞広島会報 ; Vol. 30 No. 1. in press ;
3. Kazuya Kuraoka, Kazuhiro Takehara, Satoko Oshita, Akihisa Saito and Kiyomi Taniyama. Acantholytic squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Pathology International; 60: 245-246 2010
4. Aoki D, Katsumata N, Nakanishi T, Kigawa J, Fujiwara K, Takehara K, Kamiura S, Hiura M, Hatae M, Sugiyama T, Ochiai K, Noda K. A Phase II Clinical Trial of Topotecan in Japanese Patients with Relapsed Ovarian Carcinoma. Jpn J Clin Oncol. 2010 Oct 25.
5. 江川 美砂, 川上 洋介, 熊谷 正俊, 佐村 修, 竹原 和宏, 水之

江 知哉 最近経験した子宮内膜間質肉腫の一例. 現代産婦人科;Vol. 59 No. 1, 65-68 2010.

6. 中村紘子、竹原和宏、川上洋介、水之江知哉、谷山清己. 重篤な便秘を合併した卵巣原発甲状腺腫性カルチノイドの1例. 日本婦人科腫瘍学会雑誌;Vol. 28 No. 4 597-600 2010.
  7. 竹内直子、豊田尚之、中村優子、中村紘子、川上洋介、佐村 修、熊谷正俊、竹原和宏、水之江知哉. 婦人科悪性腫瘍術後リンパ嚢腫に対する経皮的ドレナージの検討. Jpn J Intervent Radiol; 25:476-482, 2010
- ### 2. 学会発表
1. 中村紘子, 竹原和宏, 下戸麻衣子, 川上洋介, 佐村修, 熊谷正俊, 水之江知哉, 原田美恵子, 坂根潤一, 西村俊直, 齋藤彰久, 倉岡和矢, 谷山清己 : 婦人科細胞診で診断しえた再発膀胱癌の1例 : 婦人科細胞診で診断しえた再発膀胱癌の1例 : 第35回日本臨床細胞学会広島県支部総会 : 広島 : 2. 27
  2. Yosuke Kawakami, Kazuhiro Takehara, Masatoshi Kumagai, Hiroko Nakamura, Osamu Samura, Akihisa Saito, Kazuya Kuraoka, Tomoya Mizunoe, Kiyomi Taniyama : Liquid-based cytology and HPV genotyping of uterine cervical lesions:36<sup>th</sup> Annual Meeting of Society of Gynecologic Oncologists: San Francisco, March 12-17, 2010

3. 川上洋介, 竹原和宏, 熊谷正俊, 中村紘子, 倉岡和矢, 齋藤彰久, 坂根潤一, 原田美恵子, 西村俊直, 谷山清巳: 乳腺に転移した原発性卵巣癌の1例: 第51回日本臨床細胞学会総会: 東京: 6.26-28
4. 中村紘子, 竹原和宏, 川上洋介, 熊谷正俊, 原田美恵子, 坂根潤一, 西村俊直, 齋藤彰久, 倉岡和矢, 谷山清己: 卵巣甲状腺腫性カルチノイドの1例: 第51回日本臨床細胞学会総会: 東京: 6.26-28
5. 中村紘子, 竹原和宏, 下戸麻衣子, 川上洋介, 佐村修, 熊谷正俊, 水之江知哉: 当院における子宮体部低分化型類内膜腺癌の臨床像の検討: 第62回日本産科婦人科学会学術講演会: 東京: 4.23-25
6. 島田宗昭, 西村隆一郎, 日浦昌道, 波多江正紀, 竹原和宏, 佐藤章, 倉智博久, 水沼英樹, 八重樫伸生, 杉山徹, 紀川純三: 子宮頸部腺癌に対する術後放射線療法の意義 三海婦人科癌スタディグループ/東北婦人科腫瘍研究会多施設共同研究: 第62回日本産科婦人科学会学術講演会: 東京: 4.23-25
7. Kazuhiro Takehara, Tamaki Toda, Toshinao Nishimura, Junichi Sakane, Yosuke Kawakami, Tomoya Mizunoe, Morie Nishiwaki, Kiyomi Taniyama: *New trial for liquid-based cytology and HPV Typing of uterine cervical disease in Japan*: 17th International Congress of Cytology: Edinburgh: May 16-20, 2010
8. 竹原和宏: 当科におけるドキシルの使用経験: 卵巣癌治療学術講演会—ドキシル注適応追加1周年記念講演会—: 広島: 5.20
9. 中村紘子, 竹原和宏, 岡本啓, 川上洋介, 佐村修, 水之江知哉, 谷山清己: 卵巣原発甲状腺腫性カルチノイドの1例: 第47回日本婦人科腫瘍学会学術集会: つくば市: 7.8-10
10. 川上洋介, 宮本和明, 竹原和宏, 中村紘子, 佐村修, 水之江知哉: 卵巣癌細胞における多剤耐性遺伝子MDR1のエピジェネティックな異常: 第47回日本婦人科腫瘍学会学術集会: つくば市: 7.8-10
11. 高野忠夫, 大槻健郎, 吉永浩介, 永瀬智, 新倉仁, 伊藤潔, 八重樫伸生, 田勢亨, 中原健次, 倉智博久, 横山良仁, 水沼英樹, 竹原和宏, 野村弘行, 青木大輔, 中山裕樹, 藤本俊郎, 田中俊誠, 大竹秀幸, 片淵秀隆: 子宮癌肉腫に対するパクリタキセル・カルボプラチン併用術後補助化学療法の第II相試験: 第48回日本婦人科腫瘍学会: つくば市: 7.8-10
12. 数佐 淑恵, 竹原和宏, 岡本 啓, 中村紘子, 川上洋介, 佐村修, 水之江知哉: 術後早期に仙骨転移を認めた子宮体癌Ia期の一例: 第61回日本産科婦人科学会広島地方部会総会: 広島: 9.5

13. 川上 洋介、竹原 和宏、中村 絃子、佐村 修、數佐 淑恵、岡本 啓、水之江 知哉:子宮、卵巣に発生した同時性3重複癌の1例:第48回日本癌学会学術集会:京都:10.28-30
14. 中村 絃子、竹原 和宏、岡本 啓、數佐 淑恵、川上 洋介、佐村 修、水之江 知哉:当院における子宮体部低分化型類内膜腺癌の臨床像の検討:第48回日本癌学会学術集会:京都:10.28-30
15. 山口 聡、西村 隆一郎、滝澤 憲、竹島 信弘、片渕 秀隆、大竹 秀幸、佐々木 寛、日浦 昌道、竹原和宏:子宮頸がんIb2・II期を対象とした術前化学療法パクリタキセル+カルボプラチン試験:第48回日本癌学会学術集会:京都:10.28-30
16. 谷山清己、齋藤彰久、倉岡和矢、川上洋介、竹原和宏、西脇森衛:我が国の子宮頸部病巣における液状細胞診とベセスダシステムの適応ならびにHPVウイルス型について:第69回日本癌学会学術総会:大阪:9.22-25
17. 原田美恵子、坂根潤一、西村俊直、齋藤彰久、倉岡和矢、辰島純二、藤本貴美子、川上洋介、竹原和宏、谷山清己:LBC法における子宮頸部細胞診異常とHPV typingの検討 その2:第49回日本臨床細胞学会秋期大会:神戸11.21-22
18. 倉岡和矢、齋藤彰久、原田美恵子、坂根潤一、西村俊直、戸田 環、辰島純二、川上洋介、竹原和宏、谷山清己:液状細胞診における子宮頸部腺系病変の検討/従来法及び組織診との比較:第49回日本臨床細胞学会秋期大会:神戸11.21-22
19. 中村絃子、竹原和宏、川上洋介、原田美恵子、坂根潤一、西村俊直、齋藤彰久、倉岡和矢、谷山清己:婦人科細胞診で発見された隣癌ダグラス窩転移の2症例:第49回日本臨床細胞学会秋期大会:神戸11.21-22
20. Hiroko Nakamura, Yosuke Kawakami, Kazuhiro Takehara, Tomoya Mizunoe, Mieko Harada, Junichi Sakane, Toshinao Nishimura, Akihisa Saito, Kazuya Kuraoka, Kiyomi Taniyama: *A case of ovarian strumal carcinoid with severe constipation: The 9th Korea-Japan Joint Meeting for Diagnostic Cytopathology*
- 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

卵巣癌に対する抗癌剤感受性試験 Collagen Gel Droplet Embedded Culture  
Drug Sensitivity Test (CD-DST) の検討

分担研究者 日浦 昌道 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 手術部長

研究要旨

抗癌剤感受性試験 Collagen Gel Droplet Embedded Culture Drug Sensitivity Test (CD-DST) を卵巣癌 22 例に施行した。中等度感受性以上は CDDP : 5%, epirubicin : 16%, etoposide : 10%, paclitaxel : 19%, irinotecan : 22%, paclitaxel/ CDDP を用いた同時添加による感受性検索では 25% に相乗効果が認められた。明細胞腺癌, 粘液性腺癌を除く漿液性腺癌, 類内膜腺癌では中等度感受性以上は epirubicin : 20%, etoposide : 13%, paclitaxel : 18%, irinotecan : 30%, paclitaxel/ CDDP の同時添加では 27% であった。CDDP 低感受性症例における同時添加の相乗効果は主として漿液性腺癌でみられた。一方, 明細胞腺癌では 1 例 (25%) に paclitaxel における中等度感受性が認められたが, その他の全薬剤において低感受性で paclitaxel/ CDDP の同時添加での相乗効果はみられなかった。以上の成績より, 明細胞腺癌に対する化学療法は白金製剤を除くレジメンを考慮する必要があると推察された。

A. 研究目的

卵巣癌に対する化学療法は, paclitaxel/ platinum 療法が標準的な治療とされている。しかしながら, 症例によっては化学療法に奏効しない症例も存在し, 有効な抗癌剤を選択できない盲目的な側面もある。今回, 卵巣癌における有効な抗癌剤を予測できる抗癌剤感受性試験 Collagen Gel Droplet Embedded Culture Drug Sensitivity Test (CD-DST) を検索し, その感受性分布を検討することを目的とした。

B. 研究方法

2001-2003 年の間に同意を得て CD-DST を施行した卵巣癌 22 例 (漿液性腺癌 14 例, 類内膜腺癌 3 例, 明細胞腺癌 4 例, 粘液性腺癌 1 例) を対象とした。卵巣材料 0.5g を採取し, CD-DST を施行した (三菱化学 BCL に依頼提出)。使用した薬剤は

cisplatinum (CDDP), epirubicin hydrochloride (EPI), etoposide (ETP), paclitaxel (TXL), irinotecan (SN38) である。抗腫瘍効果の評価は薬剤処理群 (T) と薬剤未処理群 (C) の比  $T/C(\%) \leq 50\%$ : 高感受性,  $50 < T/C \leq 60\%$ : 中等度感受性,  $T/C > 60\%$ : 低感受性と判定した。さらに CDDP および paclitaxel については同時添加による相乗効果の有無を検索した。

(倫理面への配慮)

本検査を受けなくても不利益を受けないこと, いつでも検査は希望により中止できることなどの倫理面への配慮を行った。

C. 研究結果

1. 卵巣癌における抗癌剤感受性試験 CD-DST 測定結果 (表 1)

卵巣癌 22 例の検討では CDDP : 5%,