

201221019A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

化学療法先行治療を進行卵巣がんの
標準治療とするための研究
(H22 - がん臨床 - 一般 - 020)

平成24年度 総括研究報告書

研究代表者 吉川 裕之

筑波大学 医学医療系
産科婦人科学 教授

平成25(2013)年 3月

目 次

I. 総括研究報告書	
1. 化学療法先行治療を進行卵巣がんの標準治療とするための研究 -----	1
吉川 裕之	
II. 分担研究報告書	
2. 再発卵巣癌に対するトポテカンの治療効果と安全性に関する検討 -----	7
恩田 貴志	
3. カルボプラチン投与時の血清クレアチニン値と血液毒性に関する研究 -----	11
松本 光史	
4. 再発卵巣がんに対する化学療法の開発に関する研究 -----	14
嘉村 敏治	
5. 上皮性卵巣癌におけるゲノムインプリンティング制御機構破綻に関する研究 -----	17
八重樫 伸生	
6. 婦人科癌の腸閉塞に対する外科的介入の効果 -----	19
高野 政志	
7. 進行卵巣がんに対する Interval Debulking Surgery (IDS) の有用性と予後因子の検討 --	28
川名 敬	
8. プラチナ抵抗性再発卵巣癌に対する PLD と GEM 併用療法の検討 -----	31
中井 英勝 (渡部 洋)	
9. 再発卵巣癌、腹膜癌、卵管癌に対するシスプラチン、ゲムシタビン併用療法の検討 ----	33
齋藤 俊章	
10. 卵巣明細胞腺癌における IL-6 シグナルに関する検討 -----	37
落合 和徳	
11. 癌の浸潤、転移を制御する CXCR4 シグナル経路の解析 -----	39
小林 裕明	
12. 当院における進行卵巣癌に対する手術治療 -----	42
横田 治重	
13. 再発卵巣癌に対する化学療法の検討 -----	45
野河 孝充	
14. 卵巣癌患者家族歴調査表の遺伝性乳がん・卵巣がん症候群 拾い上げにおける有用性 ---	49
竹島 信宏	
15. Paclitaxel に起因するしびれ・筋肉痛に対する芍薬甘草湯の有用性 —TC 療法中の卵巣癌症例における検討— -----	51
山本 嘉一郎	
16. 局所再発卵巣癌に対する放射線療法の有効性に関する研究 -----	54
関 博之	
17. 卵巣癌手術における選択的リンパ節廓清に関する研究 -----	57
笠松 高弘	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	59
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	60

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総括研究報告書

化学療法先行治療を進行卵巣がんの標準治療とするための研究

研究代表者 吉川裕之 筑波大学医学医療系 産科婦人科学・教授

研究要旨

平成 23 年度 10 月に進行卵巣がんにおいて化学療法先行治療を確立するための本試験(JCOG 0602)の症例集積を終了した。平成 24 年度は化学療法先行治療が標準治療になるために確立が必要な新規病期診断法の検討と低侵襲性について検討することを目的とした。手術先行群で検討した術前診断の正診率(病期診断と原発診断)は 98.5% (132/134)であった。MRI/CT の施設診断、中央診断と開腹所見の比較検討を行っているが、画像中央診断委員会を 5 回開催した。低侵襲性については、手術回数は 1.30 回対 1 回。総輸血頻度は 68.1%対 50.7%、凍結血漿は 29.6%対 14.2%、ヒトアルブミン製剤は 62.2%対 20.9%であり、化学療法先行治療での低侵襲性を立証しつつある。

研究分担者

恩田 貴志
北里大学医学部
婦人科・教授
松本 光史
兵庫県立がんセンター
腫瘍内科・医長
嘉村 敏治
久留米大学医学部
産婦人科・教授
八重樫 伸生
東北大学大学院医学系研究科
婦人科学分野・教授
高野 政志
防衛医科大学校病院
産科婦人科・講師
川名 敬
東京大学医学部
産婦人科・准教授
渡部 洋(平成 24 年 4 月-平成 25 年 1 月)
近畿大学医学部
産科婦人科・准教授
中井 英勝(平成 25 年 2 月- 3 月)
近畿大学医学部
産婦人科・講師
齋藤 俊章
国立病院機構九州がんセンター
婦人科・部長

落合 和徳
東京慈恵会医科大学
産婦人科・教授
小林 裕明
九州大学大学院医学研究院
生殖病態生理学・准教授
横田 治重
埼玉県立がんセンター
婦人科・部長
野河 孝充
国立病院機構四国がんセンター
手術部・部長
竹島 信宏
がん研有明病院
婦人科・部長
山本 嘉一郎
近畿大学医学部堺病院
産婦人科・教授
関 博之
埼玉医科大学総合医療センター
母体胎児部門・教授
笠松 高弘
国立がん研究センター
婦人科・科長

A. 研究目的

III、IV期の卵巣がん、卵管がん、腹膜がんに対して、手術の前後に4コースずつ計8コースの化学療法を行う「化学療法先行治療」が、現在の標準治療である、手術後に計8コースの化学療法を行う「手術先行治療」よりも有用であるかどうかをランダム化比較試験にて検証する。Primary endpoint: 全生存期間。Secondary endpoints: 完全腫瘍消失割合、無増悪生存期間、奏効割合(B群のみ)、有害事象、手術侵襲指標(開腹手術回数、総開腹手術時間、出血量、総輸血量、総血漿製剤使用量)。

B. 研究方法

研究形式は多施設共同の第III相ランダム化比較試験(非劣性試験)。対象症例は、開腹以外の手段で組織学的または細胞学的に診断され、CT/MRIで進行期分類された上皮性卵巣がん、卵管がん・腹膜がんIII/IV期の初回治療例で、20-75才、CA125>200 IU/ml、CEA<20 ng/ml、ECOG PS 0-3、適当な骨髄・肝・腎機能が保持され、初回腫瘍縮小手術の対象となりうる症例とする。

症例登録とランダム割付は、データセンターでの中央登録方式をとる。電話またはFAXにて症例登録を行い、適格性の確認後、治療群の割付を受ける。ランダム化割付には、調整因子として施設、PS、臨床進行期、年齢を用いる。

解析方法としては、予定症例数の半数の登録時点と症例集積終了後にログランク検定にて両群の生存期間を比較する。予定登録数: 各群150例、両群計300例。症例数算定の根拠は次のとおりである。NAC療法が標準治療に劣るかどうかは関心事項ではないため、有意水準 $\alpha=0.05$ の片側検定とする。PCSの真の3年生存率を25%と想定し、NACがそれを下回る許容限界を5%とする。NAC療法の真の3年生存率が30.3%であれば、80%の検出力で非

劣性を検証することができる。

実施施設は、本研究の研究者の所属施設を中心に、全国の卵巣がん治療の基幹施設40施設。

(倫理面への配慮)

参加患者の安全性確保については、正確な診断、有用性の高い治療等に配慮がなされており、試験参加による不利益は最小化される。また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

1) 研究実施計画書(プロトコル)のIRB承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。3) データの取扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報(プライバシー)保護を厳守する。研究の第三者的監視: 本研究班により、もしくは賛同の得られた他の研究代表者と協力して、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

C. 研究結果

平成23年度までの研究成果としては、第II相試験の論文がGynecologic Oncologyに報告された。完全腫瘍消失率が42%で、診断的開腹・腹腔鏡が省略できることなどが報告された。第III相試験のデザインペーパーがJpn J Clin Oncol.に論文発表されている。予定登録数300名、登録期間3年(途中で4.5年に延長)であったが、平成23年10月7日に301名で登録を終了した。「低侵襲性確認」「病期診断正診率」解析を行うためのプロトコル改定を行い、平成23年11月2日にJCOG効果・安全評価委員会にて、「有効性を除く短期的なエンドポイント

のデータの早期公表」が承認された。

平成24年度の成果は以下のとおりである。

(1)最新モニタリングレポート

最新のモニタリングレポート(平成24年9月14日)によると、調整因子は、病期、年齢、PSである。登録時の画像による病期はA群;III期103名、IV期46名、B群;III期106名、IV期46名、年齢中央値はA群59歳、B群60.5歳、PSは0-1、2-3が、A群で130名、19名、B群で131名、21名であった。

手術先行治療(A群)において術前診断の正診率(病期診断と原発診断)について検証し、高い正診率が確認された(98.5%[132/134])。化学療法先行群(B群)でも同様の正診率と推定される。手術に関しては、A群のPDSで、残存腫瘍0は11.1%(15/135)、1cm未満は25.9%(35/135)。A群で残存腫瘍が1cm以上の場合にoptionとして行うIDSは33.3%(45/135)に行われた。A群IDSでの残存腫瘍0が53.3%(24/45)、1cm未満が20.0%(9/45)、1cm以上が24.4%(11/45)。B群でのIDSでは残存腫瘍0が60.3%(70/116)、1cm未満が19.8%(23/116)、1cm以上が17.2%(20/116)であった。

化学療法先行群(B群)の低侵襲性については、A群の平均開腹手術数1.30回(B群1回)。総輸血頻度は、A群68.1%(92/135)、B群50.7%(68/134)、凍結血漿は、A群29.6%(40/135)、B群14.2%(19/134)、プラズマプロテインフラクシオンは、A群18.5%(25/135)、B群9.0%(12/134)、ヒトアルブミン製剤は、A群62.2%(84/135)、B群20.9%(28/134)。

平成23年5月の生命予後については、全生存期間中央値は54.5か月、無増悪生存期間中央値は15.5か月であり、最近発表されたEORTC studyのそれぞれ30か月、12か月を上回っている。3年生存割合は59.6%、3年無増悪生存割合は19.6%であった。イベント数は、解析対象301で、

死亡112、死亡・増悪223である。

D. 考察

本試験治療(B群、化学療法先行治療)が標準治療になるためには、生命予後における非劣性を証明することに加え、1). 低侵襲であることの立証、2). 画像などによる病期診断の正診率が高いことを示すことが重要となる。

低侵襲性の立証については、開腹手術回数、総輸血量・総血漿製剤使用量などでB群が低侵襲であることはモニタリングから明らかであるが、有害事象、総開腹手術時間などについては試験治療終了段階までは検討できない。

本臨床試験のA群(手術先行治療群)149名では、細胞診、画像、腫瘍マーカーによる病期診断と手術所見による病期診断と比較することができる。A群を用い、細胞診、画像、腫瘍マーカーによる病期診断の正診率を検討する(手術前の病期診断の方法はA群とB群とは全く同一であり、A群での正診率はB群での正診率に代用できる)。さらに、CT/MRIなどの中央画像診断を行い、詳細に検討する。中央画像診断の方針、調査項目が決定された。

本臨床試験は標準治療である手術先行治療に対して、化学療法先行治療が3年生存割合で劣らないことを検証する非劣性試験である。JCOG0602のこれまでの定期モニタリングでは、化学療法先行治療はより低侵襲な治療として新たな標準治療となることが期待される。

また、化学療法先行治療が標準治療になる場合、細胞診/画像による病期診断が正式の診断法として認められる必要があるが、本研究で診断法を提案することが期待できる。生存率の非劣性に加え、手術回数減少、手術時のPS改善、合併切除の減少、合併症減少、輸血・血漿・タンパク製剤の使用頻度の減少など治療の低侵襲化が期待される。医療経済改善に

貢献するとともに、治療が定型化しやすく、均てん化にも貢献できる。DPC にも対応しやすい。個々の手術数減少（1.3 回から 1 回）はがん専門病院での治療数増加にも繋がり、急増する卵巣癌症例数に対応できる体制が整う。大量腹水貯留のまま手術を行う現在の治療体系は、手術までの長期間の待機、長時間の手術、厳重な術後管理などが必要であり、化学療法先行治療は患者の安全性確保にも貢献すると考えている。以上から、患者の QOL に優れ、均てん化もしやすく、増加する患者にも対応が可能で、医療経済的にもすぐれた治療体系の確立が期待できる。

E. 結論

本第 III 相試験の登録を終了した。EORTC における同様の試験が New Eng J Med に発表され、化学療法先行治療の非劣性が報告された。この結果からは、化学療法先行治療が標準治療になってしかるべきだが、実際にはそうになっていない。その理由は、化学療法先行治療の低侵襲性の証明が不十分なことと、開腹によらない病期分類が提唱されなかったことである。本臨床試験では、その EORTC 試験の 2 つの弱点について検討できるように計画されており、平成 23 年度に早期解析、早期発表が可能なプロトコル改定を行い、平成 24 年度にその解析を進めてきた。

F. 健康危険情報

プロトコル治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象として、腫瘍融解症候群 G3、消化管穿孔 G3、消化管瘻-腹部、直腸 G3、アレルギー反応 G4 が各 1 例に認められた。各症例は、プロトコル治療中止となったが、これら有害事象は、予期されるあるいは想定される範囲内の有害事象であり、試験は継続中である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Satoh T, Yoshikawa H, et al. Incidence of venous thromboembolism before treatment in cervical cancer and the impact of management on venous thromboembolism after commencement of treatment. Thrombosis Research, in press
2. Yoshikawa H, et al. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine (GARDASIL®) in Japanese women aged 18 to 26 years. Cancer Science, in press.
3. Fujii T, Kawana K, Yaegashi N, Watanabe Y, Yoshikawa H, et al. Association between carotenoids and outcome of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. Int J Clin Oncol, in press.
4. Matsumoto K, Yoshikawa H. Human papillomavirus infection and risk for cervical cancer in Japan. J Obstet Gynaecol Res, 2013, 39(1): 7-17.
5. Abe A, Yoshikawa H, et al. PIK3CA overexpression is a possible prognostic factor for favorable survival in ovarian clear cell carcinoma. Human Pathology, 2013, 44(2):199-207.
6. Michikami H, Yoshikawa H, et al. Safety and efficacy of substituting nedaplatin after carboplatin hypersensitivity reactions in gynecologic malignancies. J Obstet Gynecol Res, 2013, 39(1):330-335.
7. Satoh T, Yoshikawa H, et al. Rapid genotyping of carcinogenic human

- papillomavirus by loop-mediated isothermal amplification using a new automated DNA test (Clinichip HPV). *Journal of Virological Methods*, 2012, 188(1-2): 83-93.
8. Nakao S, Yoshikawa H, et al. Monoclonal antibodies recognizing cross-neutralization epitopes in human papillomavirus 16 minor capsid protein L2. *Virology*, 2012, 434(1): 110-117.
 9. Eto T, Saito T, Kasamatsu T, Yokota H, Yoshikawa H, Kamura T, et al. Clinicopathological prognostic factors and the role of cytoreduction in surgical stage IVb endometrial cancer: A retrospective multi-institutional analysis of 248 patients in Japan. *Gynecol Oncol*, 2012, 127(2):338-344.
 10. Inamine M, Yaegashi N, Yoshikawa H, et al. Cigarette smoke stimulates VEGF-C expression in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1 and 2 lesions. *Int J Clin Oncol*, 2012, 17(5):498-504.
 11. Matsumoto K, Kawana K, Yaegashi N, Watanabe Y, Yoshikawa H, et al. Subsequent risks for cervical precancer and cancer in women with low-grade squamous intraepithelial lesions unconfirmed by colposcopy-directed biopsy: results from a multicenter, prospective, cohort study. *Int J Clin Oncol*, 2012, 17(3):233-239.
 12. Nagata C, Yoshikawa H, et al. Increased expression of OCIA domain containing 2 during stepwise progression of ovarian mucinous tumor. *Pathol Int*, 2012, 62(7):471-476.
 13. Takeda T, Yoshikawa H, Kobayashi H, Yaegashi N, et al. Guidelines for office gynecology in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists 2011 edition. *J Obstet Gynaecol Res*, 2012, 38(4): 615-631.
 14. Kitagawa R, Yoshikawa H, Kamura T, et al. A multi-institutional phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2012, 125(2):307-311.
 15. Ochi H, Kawana K, Yaegashi N, Watanabe Y, Yoshikawa H, et al. Do neutralizing antibody responses generated by human papillomavirus infections favor a better outcome of low-grade cervical lesions? *J Med Virol*, 2012, 84(7):1128-1134.
 16. Matsumoto K, Yaegashi N, Watanabe Y, Yoshikawa H, et al. HLA Class II DRB1*1302 1 allele protects against progression to cervical intraepithelial neoplasia grade 3: A multicenter, prospective, cohort study. *Int J Gynecol Cancer*, 2012, 22(3):471-478.
2. 学会発表
1. 道上大雄、吉川裕之、他:「治療前 VTE への対策と術後低分子量ヘパリン (LMWH) 長期間投与による症候性 VTE の予防効果」第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会 4 月 13 日-15 日. 2012. 神戸
 2. 志鎌あゆみ、吉川裕之、他:「腫瘍崩壊症候群を呈した卵巣癌 IV 期の一症

- 例」 第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会 4月13日-15日. 2012. 神戸
3. 櫻井 学、吉川裕之、他:「Tissue factor は卵巣明細胞腺癌患者の静脈血栓塞栓症発症因子である」 第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会 4月13日-15日. 2012. 神戸
 4. 岡田智志、吉川裕之、他:「再発上皮卵巣癌に対する維持化学療法の意義」 第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会, 4月13日-15日. 2012. 神戸
 5. 安倍 梓、吉川裕之、他:「PIK3CA 蛋白の高発現は卵巣明細胞腺癌の良好な予後と相関する」 第 64 回日本産科婦人科学術講演会, 4月13日-15日. 2012. 神戸.
 6. 佐藤豊実、吉川裕之:ワークショップ「若年卵巣癌の妊孕性温存治療」 第 52 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 7月19日-21日. 2012. 東京.
 7. 道上大雄、吉川裕之、他:「深部静脈血栓症の抗凝固療法中にヘパリン起因性血小板減少症(HIT)を合併した再発卵巣癌の一例」 第 52 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 7月19日-21日. 2012. 東京.
 8. 新 夏樹、吉川裕之、他:「卵巣がん化学療法後の急性骨髄性白血病、骨髄異型性発症の検討」 第 52 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 7月19日-21日. 2012. 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

再発卵巣癌に対するトポテカンの治療効果と安全性に関する検討

研究分担者 恩田貴志 北里大学医学部産婦人科・教授

研究要旨

再発卵巣癌に対するトポテカン(TPT)単剤による化学療法の効果と安全性の検討を行った。プラチナ抵抗性の卵巣癌再発症例で、TPTによる治療を2コース以上行った症例を対象に、患者背景、治療効果、有害事象などを、診療記録から抽出し、後方視的に検討を行った。対象症例は12例で、主たる患者背景としては、平均年齢60.5歳(48-73歳)、初回進行期IIC期1例、IIIC期10例、IV期1例、組織型は漿液性腺癌5例、類内膜腺癌2例、明細胞腺癌4例、腺癌1例、PSは、0:4例、1:5例、2:3例、既往化学療法レジメン数は、平均1.75(1-4)レジメン、最終化学療法からの期間の中央値は1M(1-5M)あった。TPT投与時の再発部位は、腹腔内播種9例、膣断端1例、リンパ節転移4例、遠隔転移2例(重複あり)であった。

12例に対して、PDとなるまで投与が行われ、平均3.3コース(2-8コース)、全40コースの投与が行われた。投与量は全例 $1.2\text{mg}/\text{m}^2$ で開始、有害事象により、 $1.0\text{mg}/\text{m}^2$ に減量を行った症例が2例であった。12例中、CR、PRが得られた症例はなく、8コースまでSDで継続している1症例を除いて、全例が2-6コースでPDとなり、投与終了となった。主な有害事象は、好中球減少G3/G4:7例(58%)、貧血G3/G4:7例(58%)、血小板減少G3:4例(33%)、発熱性好中球減少G3 1例(8%)が認められた。輸血を要した症例は、赤血球輸血6例(50%)、血小板輸血1例(8%)、G-CSF投与は4例(33%)であった。

主な有害事象は血液検査など臨床検査の異常であり、対応は容易であった。症例数が少ないこともあり今回の検討では奏効例は認めなかったが、今後、有害事象の特性を理解した上で、 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ で投与を行うなど、更に検討する必要があると考えられた。

A. 研究目的

再発卵巣癌に対する化学療法は、プラチナ製剤投与から再発までの期間が6ヶ月未満(プラチナ抵抗性)か、6ヶ月以上(プラチナ感受性)かで異なる。プラチナ感受性症例では、プラチナ製剤を含む多剤併用療法が、プラチナ抵抗性症例では初回治療と交差耐性のない単剤での治療

が推奨される。プラチナ抵抗性症例に対して、単剤で用いられる薬剤の一つとしてトポテカン(TPT)が挙げられ、本邦でも2011年に再発卵巣癌に対して効能追加となった。これまでの使用経験から、特にプラチナ抵抗性再発卵巣癌に対する効果と安全性を検討する。

B. 研究方法

卵巣癌と診断され、治療を行った後再発し、プラチナ抵抗性と判断され、TPT単剤による治療を2コース以上行った症例を対象に、初回治療時の進行期、組織型、再発時のPS、再発までの治療経過、再発部位などの患者背景、TPT治療の効果、有害事象などを、診療記録から抽出し、後方視的に検討を行った。

(倫理面への配慮)

既存の情報のみを用いた、単施設で行う後ろ向き観察研究である。これは、「疫学研究に関する臨床指針」が倫理審査委員会への付議が不要な場合として定めている条件に合致するため倫理委員会に申請は行っていない。研究に際しては、患者の個人情報の保護に留意した。

C. 研究結果

卵巣癌再発後、プラチナ耐性と判断され、2コース以上のTPT投与を行った症例は12例であった。患者年齢は、平均60.5歳(48-73歳)、初回治療時の進行期はIIC期1例、IIIC期10例、IV期1例、組織型は漿液性腺癌5例、類内膜腺癌2例、明細胞腺癌4例、腺癌1例、治療前のPSは、0:4例、1:5例、2:3例、既往化学療法レジメン数は、1:6例、2:4例、3:1例、4:1例で、平均1.75レジメン、最終化学療法からの期間は1M:10例、3M:1例、5M:1例であった。TPT投与時の再発部位は、腹腔内播種9例、膣断端1例、リンパ節転移4例、遠隔転移2例(重複あり)であった。

12例に対して、画像上増悪(PD)あるいは明らかな臨床的増悪を認めるまで投与が行われ、平均3.3コース(2-8コース)、全40コースの投与が行われた。投与量は前治療を考慮し、全例 $1.2\text{mg}/\text{m}^2$ で開始した。途中、有害事象により、 $1.0\text{mg}/\text{m}^2$ に減量を行った症例が2例であった。

12例中、完全奏効(CR)、部分奏効(PR)が得られた症例はなく、8コースまで安定

(SD)で継続している1症例を除いて、全例が2-6コースでPDと判定され、投与を終了した。SDの1例は、漿液性腺癌IIIC期の再発例で、前治療3レジメン、最終投与から5ヶ月後の投与、腹膜播種を認めず、膣断端およびリンパ節再発を有するPS0の症例であった。

主な有害事象は、臨床検査では好中球減少G3:3例(25%)、G4:4例(33%)、貧血G3:1例(8%)、G4:6例(50%)、血小板減少G3:4例(33%)、血液およびリンパ系障害で発熱性好中球減少G3 1例(8%)が認められた。輸血を要した症例は、赤血球輸血6例(50%)、血小板輸血1例(8%)、G-CSF投与は4例(33%)であった。

D. 考察

今回の対象は、卵巣癌再発例の中でもプラチナ抵抗性症例のみを対象としており、奏効例(CR or PR)は認めなかったが、8コースまでSDを維持できている症例が、1例(8%)認められた。SDが維持できた症例は、膣断端およびリンパ節再発の症例で前治療の最終投与からの期間が5Mと最も長い症例であった。腹膜播種や腹水を有する症例で奏効が得られた症例は認めなかった。主な有害事象は骨髄抑制であり、好中球減少や貧血のG3/4は約60%、血小板減少G3が33%の高頻度に認められたが、輸血や、G-CSF製剤の使用により対応可能であった。臨床検査以外の有害事象は発熱性好中球減少が1例(8%)に認められたのみで、比較的軽度であった。

E. 結論

症例数が少ないこともありプラチナ抵抗性症例に対して奏効した症例は認めなかったが、主な有害事象は血液検査など臨床検査の異常であり、対応は容易であった。今後、有害事象の特性を理解した上で、 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ で投与を行うなど、更に検討する必要があると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Uehara T, Onda T, et al. Prognostic impact of the history of breast cancer and of hormone therapy in uterine carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer*, 2012, 22(2): 280-285.
2. Togami S, Onda T, et al. Clinicopathological and prognostic impact of human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) and hormone receptor expression in uterine papillary serous carcinoma. *Cancer Sci*, 2012, 103(5):926-932.
3. Togami S, Onda T, et al. Serous adenocarcinoma of the uterine cervix: a clinicopathological study of 12 cases and a review of the literature. *Gynecol Obstet Invest*, 2012, 73(1):26-31.
4. Ikeda S, Onda T, et al. Combination of squamous cell carcinoma-antigen, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigen 19-9 predicts positive pelvic lymph nodes and parametrial involvement in early stage squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *J Obstet Gynaecol Res*, 2012, 38(10): 1260-1265.
5. 恩田貴志:婦人科悪性腫瘍の診断治療アップデート; 卵巣がん「外科治療」産婦人科の実際 2012, 61(3): 409-415.
6. 恩田貴志:「再発卵巣癌に対する手術療法」北里医学 2012, 42(1):9-18.
7. 恩田貴志:術前化学療法の新展開「卵巣癌」癌と化学療法 2012, 39(6):882-886.
8. 恩田貴志:婦人科がん-最新の研究動向- 卵巣がん 卵巣癌の治療 化学

療法 術前化学療法. 日本臨床 2012, 70: 617-621.

9. 恩田貴志:「産婦人科の薬剤使用プラクティス:病態別処方-婦人科編」腫瘍 再発卵巣癌. 産婦人科の実際, 2012, 61(11):1816-1822.

2. 学会発表

1. Kasamatsu T, Onda T, et al. Prognostic significance of positive peritoneal cytology in adenocarcinoma of the uterine cervix. 14th Biennial Meeting of International Gynecologic Cancer Society, 2012, Vancouver, Canada.
2. Mikami M, Onda T, et al. Predicting paraaortic node (PAN) recurrence of cervical cancer after radical hysterectomy (RH): Indications for treatment of PAN after RH. 14th Biennial Meeting of International Gynecologic Cancer Society, 13-16 October 2012. Vancouver, Canada.
3. Togami S, Onda T, et al. Clinicopathological and prognostic impact of HER2 and hormone receptor expressions in uterine papillary serous carcinoma (UPSC). 14th Biennial Meeting of International Gynecologic Cancer Society, 13-16 October 2012. Vancouver, Canada.
4. 恩田貴志. クリニカルディベート「進行上皮性卵巣癌に対する治療」一次腫瘍減量手術 vs ネオアジュヴァント化学療法 ネオアジュヴァント化学療法. 第64回日本産科婦人科学会、2012年4月、神戸.
5. 恩田貴志:「シンポジウム III/IV 期進行卵巣がんに対する治療戦略 -III/IV 期進行卵巣がんに対する治療戦略-」 第52回日本婦人科腫瘍学会、2012年7月、東京.

6. 戸上真一、恩田貴志、笠松高弘、他：
「子宮体部漿液性腺癌における HER2、
HR の予後因子としての検討」 第 52
回日本婦人科腫瘍学会、2012年7月、
東京.
 7. 新部 譲、恩田貴志、他：「局所進行
子宮頸癌に対する nedaplatin を用い
た化学放射線同時併用療法の第 II 相
試験(KGROG0501)」 第 52 回日本婦人
科腫瘍学会、2012 年 7 月、東京.
 8. 三上幹男、恩田貴志、他：「子宮頸部
腺がんに対する治療戦略 子宮頸部
腺がん I-II 期手術例の検討 扁平上
皮がんとの違い・術後補助療法は？」
第 52 回日本婦人科腫瘍学会、2012 年
7 月、東京.
 9. 恩田貴志. ワークショップ「NAC 治療
に関する話題」 卵巣癌の NAC につい
て、第 13 回 JSAWI、2012 年 9 月、淡
路島.
 10. 恩田貴志. 症例検討パネルディスカ
ッション 06 「症例 (婦人科がん)」手
術、第 50 回日本癌治療学会、2012 年
10 月、横浜.
 11. 新部 譲、恩田貴志、他：「局所進行
子宮頸癌に対する nedaplatin を用い
た化学放射線同時併用療法の第 II 相
試験」 第 50 回日本癌治療学会、2012
年 10 月、横浜.
 12. 小野重満、恩田貴志、他：「当院で経験
した子宮頸部小細胞癌の細胞像の検
討」 第 51 回日本臨床細胞学会、2012
年 11 月、新潟.
- G. 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
特記事項なし

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

カルボプラチン投与時の血清クレアチニン値と血液毒性に関する研究

研究分担者 松本 光史 兵庫県立がんセンター 腫瘍内科・医長

研究要旨

卵巣癌に対する化学療法の KeyDrug であるカルボプラチンは、その投与量の決定に糸球体濾過率 (Glomerular Filtration Rate: GFR) を用いる。GFR の算出は血清クレアチニンに加えて年齢や体重などを用いるが、血清クレアチニンの値が低値の場合、GFR の過剰評価、ひいてはカルボプラチンの過剰投与に繋がる可能性が、NCI/CTEP からの Action Letter で指摘されている。しかしながら、この問題に対する具体的な対応については未確立であり、米国 GOG は血清クレアチニン値が 0.7 未満の患者は 0.7 として”Capping”を行うよう定めているが、この Capping の必要性や有効性を指示する evidence は存在しない。我々は卵巣癌に対する初回化学療法で特に血液毒性の強い dose dense TC 療法に着目し、約 2 年間で 61 名の治療記録を後方視的に検討した。血液毒性、及び血液毒性による次コース開始延期・減量・中止は、血清クレアチニンが 0.7 以上と未満のグループで差が見られなかった。当院のデータでは 74% の患者が capping の対象になるため、もし capping が不要であれば日本人の大多数が GOG 試験に参加する際 unnecessary capping を強いられることになる。大規模試験、例えば JGOG3016 試験のような前向き試験のデータを用いた更なる解析が必要である。

A. 研究目的

血清クレアチニン低値 (0.7 未満 vs 0.7 以上) での capping の必要性を検討する。血液毒性 (CTCAE ver. 4 での Grade 3/4) の発現頻度の差、及び血液毒性による延期・減量・中止の頻度の差を検討する。

B. 研究方法

当院で dose dense TC 療法を行った患者を対象とした、電子カルテ情報の後方視的検討。新たな介入は行っておらず、この種の調査に利用することを事前に全患者から文書で同意を取得しており、倫理的な問題はないと考える。

C. 研究結果

2010 年 2 月から 2011 年 12 月までに、61 名の患者が dose dense TC 療法を開始した。年齢の中央値は 59 歳、身長、体重、BMI の中央値はそれぞれ 155cm, 51Kg, 21.5Kg/m² であった。血清クレアチニンの中央値は 0.61 mg/dl (範囲 0.43 - 1.02) で、全体の 74% (46 人) が血清クレアチニン低値 (Low Creatinine: LCr) に該当した。治療関連死は見られていない。Grade 3/4 の好中球減少、貧血、血小板減少は、LCr 群と Non-LCr 群でそれぞれ 80% 対 87.5%、53.3% 対 44%、20% 対 18.8% と、有意差を認めなかった。次コース開始延期 (LCr 群 65% 対 Non-LCr 群 60%)・減量 (LCr 群 63% 対 50%)

についても、それぞれ有意差は見られなかった。

D. 考察

本研究では全例が capping を行っていないが、少なくとも治療関連死に直結するような重篤な血液毒性は観察されなかった。血液毒性、及び血液毒性による延期・減量・中止に有意差は認められていないが、46 例対 15 例と比較的症例数の少ない検討なので検出力に限界があり、「差が無い」という結論は導きだせない。

また、観察期間が短いので有効性に関する言及はできなかった。今後更なる追跡を行うか、すでに十分な追跡を行っているより大規模な前向き試験のデータセット、例えば JGOG3016 試験、のサブ解析が有用である。

E. 結論

今回の検討では、血清クレアチニン低値による capping の必要性は示されなかった。GOG の基準による血清クレアチニン低値は日本人女性の多数が該当するため、capping の必要性と有効性は更なる検証が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsumoto K, Kamura T, et al. Phase II Study of Oral Etoposide and Intravenous Irinotecan for Patients with Platinum-resistant and Taxane-pretreated Ovarian Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study 0503. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2012, 42(3):222-225.
2. 北尾章人、松本光史: 特集 術前補助化学療法をめぐって 1 術前補助化学療法の適応と実際-3) 乳がんに対する術前補助化学療法の実際 ② 具合的なレジメンと、施行の実際 臨床腫瘍プラクティス 2012,

8(2):131-136

3. 北尾章人、松本光史: 婦人科がん - 最新の研究動向- IV 卵巣がん再発卵巣癌の治療 日本臨床 2012, 70(4): 628-633
4. 松本光史: 特集 血管新生阻害薬- 最新情報のすべて ベバシズマブ 2) 卵巣がんに対する GOG218, ICON7, OCEANS 試験の評価 腫瘍内科 2012, 9(5):490-494
5. 福正りさ、松本光史: 新規 NK1 receptor antagonist (fosaprepitant) ホスアプレピタントについて 腫瘍内科 2012, 10(2): 145-161.
6. 富永 亮、松本光史: IV 乳癌の浸潤・転移 乳癌髄膜播腫の臨床的特徴 日本臨床 2012, 70(7): 143-146.
7. 北尾章人、松本光史: 特集 腎がん薬物療法の標準化 ソラフェニブ 腫瘍内科 2012, 10(4):308-316.
8. 北尾章人、松本光史: 抗がん剤副作用対策 急性過敏性反応 産婦人科の実際 2012, 61(11):1838
9. 北尾章人、松本光史: 「胃がん薬物療法の標準化」 腫瘍内科 2012, 10(4):308-316

1. 学会発表

1. 北尾章人、松本光史、他: 「外来化学療法患者の発熱時セルフアセスメント導入とその安全性の検討」 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会 2012 年 7 月 26 日-7 月 28 日 大阪市.
2. 谷岡真樹、松本光史、他: 「HER2 陽性ホルモン陽性 (HR+) 乳癌における術前化学療法後病理学的完全寛解 (pCR) の臨床的意義と今後の治療戦略」 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会 2012 年 7 月 26 日-7 月 28 日 大阪市.
3. 松本光史、他: 「卵巣癌に対する dose-dense TC 療法施行時の治療前血清クレアチニン値と血液毒性の関連について、2 年間 61 名の検討」 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会 2012 年 7

- 月 26 日-7 月 28 日 大阪市.
4. 松本光史:Gynecologic Cancer : Topics for medical treatment for ovarian cancer 2012 婦人科癌: 卵巣がん薬物療法のトピック」第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会 2012 年 7 月 26 日-7 月 28 日 大阪市.
 5. 松本光史:「婦人科外来化学療法における有害事象のトータルケア」第 52 回日本婦人科腫瘍学会学術集会 2012 年 7 月 19 日-7 月 21 日. 東京
 6. 松本光史, 他:「dose-dense TC 療法における治療前血清クレアチン値と血液毒性由来の延期・減量・中止との関係」第 52 回日本婦人科腫瘍学会学術集会 2012 年 7 月 19 日-7 月 21 日. 東京
 7. 谷岡真樹, 松本光史, 他:「Ib2-IIb 期子宮頸癌に対する周術期 Cis-Platin と Dose dense Paclitaxel (dose dense TP) の第 I/II 相試験」第 52 回日本婦人科腫瘍学会学術集会 2012 年 7 月 19 日-7 月 21 日. 東京
 8. Matsumoto K, et al. Correlative study of low serum creatinine and hematological toxicities in Japanese patients with ovarian cancer treated by dose dense TC therapy. Medical Oncology Division, Hyogo Cancer Center, Akashi, Japan 2012 ASCO Annual Meeting, Chicago, Illinois. June 1-5, 2012.
 9. 松本光史, 他:「卵巣癌に対する dose dense TC 療法での血液毒性と、治療前血清クレアチニン値との相関」第 50 回日本癌治療学会学術集会 2012 年 10 月 25 日-27 日, 横浜
 10. 谷岡真樹, 松本光史, 他:「子宮頸癌における予後因子としての核内 IGF-1R 発現」第 50 回日本癌治療学会学術集会 2012 年 10 月 25 日-27 日, 横浜
 11. 松本光史:「乳癌及び婦人科癌に対する化学療法と支持療法」第 50 回日本癌治療学会学術集会 2012 年 10 月 25 日-27 日, 横浜
 12. 高尾信太郎, 松本光史, 他:「術前化学療法を施行した HER2 陽性乳癌患者に対する術後 Trastuzumab の有効性の検討」第 20 回日本乳癌学会学術総会 2012 年 6 月 28 日-6 月 30 日, 熊本
 13. 重岡 靖, 松本光史, 他:「乳癌患者における BMI の予後への影響の検討」第 20 回日本乳癌学会学術総会 2012 年 6 月 28 日-6 月 30 日, 熊本
 14. 三木万由子, 松本光史, 他:「当院における進行再発乳癌患者に対するエリブリンメシル酸塩の効果の検討」第 20 回日本乳癌学会学術総会 2012 年 6 月 28 日-6 月 30 日, 熊本
 15. 橋本知久, 松本光史, 他:「乳癌術前化学療法の治療効果判定における dynamicMRI 早期相の MIP 像による栄養血管評価の有用性の検討」第 20 回日本乳癌学会学術総会 2012 年 6 月 28 日-6 月 30 日, 熊本.
 16. 松本光史, 他:「HBOC 疑いとなり得る患者の頻度 -8年間1562件の手術データベースからの検討-」第 20 回日本乳癌学会学術総会 2012 年 6 月 28 日-6 月 30 日, 熊本
 17. 佐久間淑子, 松本光史, 他:「術前化学療法にて cCR と判定された乳癌切除検体に対する病理組織学的評価についての検討」第 20 回日本乳癌学会学術総会 2012 年 6 月 28 日-6 月 30 日, 熊本
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

再発卵巣がんに対する化学療法の開発に関する研究

研究分担者 嘉村 敏治 久留米大学医学部産婦人科・教授

研究要旨

TC療法における末梢神経障害の程度をVAS scoreを用いて評価し、神経毒性の蓄積性を明らかにした。また、プラチナ感受性再発にpaclitaxel以外の薬剤を用いたレジメンとしてCP療法およびGC療法の有効性を検討した。TC療法の反復投与は明らかに神経毒性が増強するため、良レジメンは同等の効果をもより軽微な有害事象でもたらす新たな治療法であると考えられた。

A. 研究目的

上皮性卵巣がん、卵管がん、原発性腹膜がんに対しては、手術および化学療法の進歩により初回治療後の寛解率が向上している。しかしながら、進行がんの約70%は再発し、再発がんに対する化学療法の有用性は多く報告されているが、再発までの時期が薬剤選択の根拠となっている。初回治療終了後6ヶ月以上経過して再発した症例（プラチナ感受性再発）では従来初回治療と同様の薬剤が奏効するとされているが、初回治療に最も用いられるpaclitaxelの反復投与症例における末梢神経障害が新たな毒性として問題となっており、新たな薬剤の組み合わせも試みられている。今年度は再発上皮性卵巣がん、卵管がん、原発性腹膜がんに対する新たな化学療法剤レジメンの探索に際し、初回治療における末梢神経障害の毒性の評価と新たな薬剤の組み合わせによる治療効果と毒性を検討した。

B. 研究方法

1. 化学療法投与患者の末梢神経障害に関する検討

卵巣癌患者の初回化学療法においてpaclitaxel/ carboplatin (TC)療法およびdocetaxel/ carboplatin (DC)療法にお

ける末梢神経障害について、各コースの薬剤投与から10日間のしびれと痛みをVAS (visual analog scale)を用いて検討した。

2. プラチナ感受性再発症例に対する検討

プラチナ系薬剤やpaclitaxelによる治療に奏効し、6ヶ月以上経過してから再発または増悪した上皮性卵巣がん、卵管がん、原発性腹膜がん症例のうち、測定可能病変を有する症例を対象とし、CP療法 (Carboplatin AUC 5 iv, day1, Liposomal doxorubicin 30 mg/m² iv day1, 4週毎) およびGC療法 (Gemcitabin 1000mg /m² day1, 8, Carboplatin AUC 4, day1, 3週毎) による治療法の有効性、安全性を検討するpilot studyを行った。

(倫理面への配慮)

プロトコールはIRBで承認を受け、被験者からは文書による同意を得た。

C. 研究結果

1. TC療法 (134コース) においては投与後4、5日目をピークに10日間で痛みとしびれの強度は変動していた。さらに2コースごとのVAS scoreの比較では、コース数が増すほど強度は有意に増強しており、末梢神経障害が蓄積毒性であるこ

とが明らかになった。

一方 DC 療法(79 コース)では 10 日以内の変動もコース数の増加による神経毒性の増強は見られなかった。今後再発例に対し、反復して TC 療法が用いられる場合は更に末梢神経障害が増強する可能性が考えられた。

2. CP 療法は現在まで 9 例において CR4 例、PR3 例、SD2 例(奏効率 77.7%)が確認された。有害事象は grade3/4 の好中球減少が 44%と比較的軽度であり、好中球減少性発熱の発症例はなかったが、grade3 の血小板減少が 2 例に認められた。末梢神経障害は認められず、手足の皮膚障害は PLD 単剤での使用よりも軽度であった。CG 療法は現在まで 8 症例に行ったが PR5 例、SD3 例(奏効率 77.7%)が得られている。全例に G4 の好中球減少、60%に G3 の血小板減少がみられ、減量、治療スケジュールの延期が見られているが、非血液毒性は極めて軽微であり、G2 以上の毒性を 1 例も認めていない。

D. 考察

プラチナ感受性再発症例には、現在初回と同様に TC 療法の再投与が推奨されているが、再投与例での末梢神経障害の増強は明らかであり、QOL 維持の観点から再考が必要である。CP 療法および GC 療法は、それぞれ異なる毒性を有するが、TC 療法と同等の治療成績を示しており、今後新たな治療の選択肢として検討に値する治療法と考えられた。

E. 結論

プラチナ感受性再発では、従来の方法と異なり、CP 療法および GC 療法など新たな薬剤による併用療法が試みられるべきである。今後、前方視的研究による検証が求められる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ushijima K, Kamura T, Ochiai K, et

al. Docetaxel / Irinotecan combination chemotherapy in platinum / taxan refractory and resistant ovarian cancer - JGOG/WJGOG intergroup study-, Int J Clin Oncol. 2013, 18(1):126-131.

2. Takemoto S, Kamura T, et al. Precise evaluation of chemotherapy - induced peripheral neuropathy using the visual analogue scale : a quantitative and comparative analysis of neuropathy occurring with paclitaxel - carboplatin and docetaxel-carboplatin therapy, Int J Clin Oncol, 2012, 17(4): 367-372.
3. Matsumoto K, Kamura T, et al. Phase II study of oral etoposide and intravenous irinotecan for patients with platinum-resistant and taxane - pretreated ovarian cancer: Japan Clinical Oncology Group Study 0503, Jpn J Clin Oncol, 2012, 42(3):222-225.
4. Kitagawa R, Yoshikawa H, Kamura T, et al. A multi-institutional phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent cervical cancer, Gynecol Oncol, 2012, 125(2):307-311.
5. Ushijima K, Kamura T, et al. Controversies surrounding type III radical abdominal hysterectomy and its procedure using new instruments, Korean J. Obstet. Gynecol, 2012, 55(4):225-229.
6. Eto T, Saito T, Kasamatsu T, Yokota H, Yoshikawa H, Kamura T, et al. Clinicopathological prognostic factors and the role of cytoreduction in surgical stage IVb endometrial cancer: A retrospective multi-institutional analysis of 248 patients in Japan. Gynecol Oncol,

- 2012, 127(2):338-344.
7. Fukui A, Kamura T, et al. Identification of B cell epitopes reactive to human papillomavirus type -16L1- derived peptides, *Virology Journal*, 2012, 9(199): 1-6.
 2. 学会発表
 1. Nishio S, Kasamatsu T, Kamura T, et al. Nuclear Y-box binding protein-1 expression as a prognostic marker and correlation with epidermal growth factor receptor expression in cervical cancer. The 12nd ASCO, June 1 - 5, 2012, Chicago, USA
 2. Kitagawa R, Takano M, Yoshikawa H, Kamura T, et al. A randomized, phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (TC) versus paclitaxel plus cisplatin (TP) in stage IVb, persistent or recurrent cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0505). The 12nd ASCO, June 1-5, 2012, Chicago, USA
 3. Nishio S, Kamura T, Ochiai K, Takeshima N, et al. Phase II study of combination chemotherapy with oral S-1 and oxaliplatin (SOX) in patients with mucinous adenocarcinoma of the ovary. The 37th ESMO, September 28 - October 2, 2012, Vienna, Austria
 4. Tanabe H, Ochiai K, Yoshikawa H, Kamura T, et al. Does paclitaxel plus carboplatin (TC) substitute for paclitaxel plus cisplatin (TP) in cervical cancer without prior platinum treatment? (subset analysis of Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0505). The 37th ESMO, September 28 - October 2, 2012, Vienna, Austria
 5. Ushijima K, Kamura T, et al. Precise evaluation of chemotherapy - induced peripheral neuropathy using visual analogue scale : a quantitative and comparative analysis with paclitaxel - carboplatin and docetaxel -carboplatin therapy. The 14th IGCS, October 13 - 16, 2012, Vancouver, Canada
 6. Takemoto S, Kamura T, et al. The validity of converting radical hysterectomy with the intraoperative findings. The 14th IGCS, October 13 - 16, 2012, Vancouver, Canada
 7. Kawano K, Kamura T, et al. Efficacy of personalized peptide vaccine in patients with advanced or recurrent cervical cancer. The 14th IGCS, October 13 - 16, 2012, Vancouver, Canada
 8. Fukui A, Kamura T, et al. Identification of HPV16 L1-derived B cell epitopes in humans vaccinated with HPV16 L1 virus-like particle. The 28th International Papillomavirus Conference and Clinical and Public Health Workshops, November 30 - December 6, 2012, San Juan, Puerto Rico
 - G. 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

上皮性卵巣癌におけるゲノムインプリンティング制御機構破綻に関する研究

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
有馬 隆博 東北大学大学院医学系研究科情報遺伝学分野・教授
鈴木 史彦 東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野・助教

研究要旨

近年、インプリンティング制御機構の異常が、発生異常や癌の発生・進展に深く関与していることが明らかになってきた。しかしながら卵巣癌においてそれらのメカニズムの解明はほとんどなされていないのが現状である。本研究の目的は、上皮性卵巣癌においてインプリンティング遺伝子群の中でのメチル化異常を起こす遺伝子を同定することであり、今後の卵巣癌に対する新しい治療薬やバイオマーカーへの開発応用を目指す。

倫理委員会の承認を得た卵巣癌組織 74 検体を用いて、インプリンティング遺伝子 (H19、GTL2、ZDBF2、PEG1、LIT1、ZAC、PEG3、SNRPN) のメチル化状態を Bisulphite PCR Luminex 法を用いて検討した。

卵巣癌組織において今回検討したインプリンティング遺伝子 8 遺伝子中 4 遺伝子 (H19、GTL2、PEG1、ZAC) で正常組織に比較してメチル化状態が亢進していることが確認された。特に PEG1 では有意差をもって癌組織でメチル化の亢進が確認された ($P < 0.05$)。また、組織型の中では PEG1 のメチル化亢進は漿液性腺癌でもっとも高い値を示した。

以上のことにより、インプリンティング遺伝子 PEG1 は卵巣癌組織においてメチル化異常を起こしており、インプリンティング制御機構の異常が卵巣癌の発生や進展に関与することが考えられた。また PEG1 は卵巣癌における新しいバイオマーカー候補になる可能性が示唆された。

A. 研究目的

ゲノムインプリンティング（ゲノム刷り込み）とは、ゲノムの中で遺伝子のどちらかの親から受け継いだアレルでしか発現が行われないよう特定のアレル特異的なメチル化などで制御される現象であり、哺乳動物の発生・発育で重要な働きをしていることが知られている。

近年、インプリンティング関連遺伝子が癌抑制遺伝子として機能し、ゲノムインプリンティングの制御機構の異常が癌の発癌・進展に関連することが報告されてきた。

しかしながら卵巣癌においてのそれらの報告はほとんどなく、それらの制御メ

カニズムの解明が卵巣癌の理解や新しい治療の応用につながると考えられる。

本研究の目的は、卵巣癌組織においてインプリンティング制御機構の異常（異常メチル化）があるか解明するため、関連遺伝子である H19、GTL2、ZDBF2、PEG1、LIT1、ZAC、PEG3、SNRPN のメチル化状態を Bisulphite PCR Luminex 法を用いて検討した。

B. 研究方法

検体は、インフォームド・コンセントに同意し、東北大学倫理委員会の承認を得た卵巣癌組織 74 検体、および正常卵巣組織を用いた。遺伝子のメチル化解析は、

上記検体から DNA 抽出し、採取された DNA を Bisulphite 処理し、メチル化を認識する蛍光ビーズとフローサイトメトリーを用いた Bisulphite PCR Luminex 法にてインプリンティング関連遺伝子 8 遺伝子 (H19、GTL2、zinc finger, DBF-type containing 2 : ZDBF2、paternally expressed 1: PEG1、LIT1、ZAC、paternally expressed 3 : PEG3、small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N : SNRPN) についてのメチル化状態を確認した。

(倫理面への配慮)

インフォームド・コンセントを得られた検体から得られた遺伝子のメチル化状態を確認するのみで倫理面への配慮は問題ないと判断した。

C. 研究結果

インプリンティング関連遺伝子の癌組織と正常組織におけるメチル化の割合はそれぞれ H19 (41.7%±17.2、34.3%±11.8)、GTL2 (39.6%±18.8、34.7%±9.5)、ZDBF2 (43.8%±6.6、44.2%±6.6)、PEG1 (45.9%±15.5、30.7%±15.1)、LIT1 (27.9%±14.1、27.9%±12.6)、ZAC (41.1%±6.4、33.1%±5.8)、PEG3 (41.1%±14.1、42.8%±18.5)、SNRPN (42.8%±12.9、44.9%±25.3) であり、4 遺伝子 (H19、GTL2、PEG1、ZAC) では正常に比べメチル化状態が亢進し、特に PEG1 では有意差をもつての亢進が確認された ($P<0.05$)。

また組織型の中では、漿液性腺癌において PEG1 のメチル化亢進が最も高かった ($P<0.05$)。

D. 考察

卵黄癌においてインプリンティング関連遺伝子である PEG1 は正常組織に比較して有意に過剰メチル化を起こしていることがわかった。PEG1 は、発生時に父親由来のアレルより発現し、胎児の成長を促進する機能する。一方癌では肺癌や乳癌で PEG1 のインプリンティング異常が報告

されているがその詳細な癌での機能については明らかになっていない。以上のことにより卵巣癌においてインプリンティング制御メカニズムの異常が発癌・進展に関与する可能性が考えられ、今後さらなる卵巣癌特異的な新規インプリンティング遺伝子や制御機構の理解が卵巣癌の解明や治療法の開発に重要であると考えられる。

E. 結論

卵巣癌においてインプリンティング関連遺伝子 PEG1 は、過剰メチル化を起こしており、インプリンティング制御機構の異常が発癌・進展に関連していると考えられ、PEG1 は卵巣癌の新しいバイオマーカー候補に成りえる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Hiura H, Yaegashi N, et al. High-throughput detection of aberrant imprint methylation in the ovarian cancer by the bisulphite PCR-Luminex method : BMC Med Genomics. 2012, 5:8.

2. 学会発表

なし

G. 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