

平成 21 年 5 月 7 日現在

研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2006～2008
課題番号：18591834
研究課題名（和文） 子宮体癌のパクリタキセル耐性における微小管結合蛋白質 Tau の関与についての研究
研究課題名（英文） Relation between paclitaxel resistance in endometrial cancer and microtubule binding protein Tau
研究代表者
上岡 陽亮 (UEOKA YOUSUKE)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号：50372743

研究成果の概要：子宮体癌の臨床検体から mRNA および蛋白を抽出し、Tau 発現と化学療法の奏効率の相関について解析したが、統計学的な有意差は示されなかった。タキサン系製剤に抵抗性を示した特殊組織型の症例について、学術集会で詳細を発表した。*CNh1* 遺伝子の導入により、培養癌細胞では扁平伸展化・足場非依存性増殖能の低下・細胞運動能と浸潤能の低下を認め、腹膜中皮細胞では細胞間隙の開大と培養皿からの剥離の現象が抑止された。卵巣癌細胞への *CNh1* 遺伝子導入により、マウスにおける腫瘍増殖能の低下がみられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
18 年度	800,000	0	800,000
19 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
20 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	3,200,000	720,000	3,920,000

研究分野：臨床医学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：子宮体癌 tau パクリタキセル 耐性

1. 研究開始当初の背景

タキサン系製剤のパクリタキセルは、異常な微小管束を生成し安定化させることで細胞毒性をあらわす。乳癌においてパクリタキ

セルの奏効度に相関する遺伝子として tau が報告されたが、婦人科領域の癌については報告がない。

2. 研究の目的

そこで本研究では

(1) 子宮体癌の臨床検体を用いてタキサン系薬剤の奏効度と Tau 発現の相関の有無を検討する

(2) 子宮体癌培養細胞を用いて tau 発現の寡多によるパクリタキセル感受性への影響を検討する

以上により、子宮体癌における Tau の臨床的意義を解析することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 手術目的に入院した子宮体癌患者に対し、入院時に本研究について文書を用いて説明した。研究目的の摘出組織を使用することについて学内ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査専門委員会の承認を得た文書により同意を得た患者において、手術時に摘出した組織の一部から子宮体癌検体を採取した。これから tau mRNA および蛋白を抽出するとともに、検体を凍結保存した。

子宮体癌 c 期以上もしくは組織型が低分化度の症例には、当院では術後化学療法としてタキサン系薬剤とプラチナ薬剤によるレジメンで化学療法を施行している。上記の組織を採取できた症例で、術後化学療法としてタキサン系を使用した症例において、Tau 発現と化学療法の奏効率の相関について解析した。

(2) 婦人科癌(子宮体癌、子宮頸癌、卵巣癌)および腹膜中皮の培養細胞に、アクチン結合蛋白であるカルポニン (*CNh1*) 遺伝子を導入

した。細胞形態やアクチンストレスファイバーなどの細胞生物学的変化を観察するとともに、マウス生体内での造腫瘍能の変化について検討した。

4. 研究成果

(1) 子宮体癌におけるタキサン系薬剤による化学療法の奏効率と tau 発現の相関については、治療を終了して検討を終えた該当症例数が少なく、統計学的な有意差は示されなかった。

(2) 経験した特殊組織型の婦人科癌症例について、学術集会においてタキサン系薬剤を含む化学療法への反応性ととも詳細を発表した。

子宮体部 hepatoid carcinoma について
子宮体部 hepatoid carcinoma は、肝臓以外の臓器に発生した肝細胞癌類似の癌腫で、血行性転移を起こしやすく予後不良と考えられている。子宮体部発生の hepatoid carcinoma を報告した。症例は 72 歳、未経妊で閉経 50 歳。性器出血を主訴に初診し、経膈超音波断層法で子宮内腔に 45 × 24mm の腫瘤を認め、子宮内膜細胞診は陽性、子宮内膜組織診は poorly differentiated adenocarcinoma であった。子宮体癌の術前診断で、単純子宮全摘術、両側付属器摘出術、骨盤リンパ節郭清術、傍大動脈リンパ節生検術を施行し、術後進行期は a 期 (pT1aN0M0) であった。hepatoid carcinoma は高分化腺癌や癌肉腫と共存することが多いと報告されているが、本症例は子宮内膜に限局しており、腺癌成分の共存がみられない

事が特徴的であった。免疫染色では腫瘍細胞に AFP が陽性で、術前の血清 AFP 値は 2,141ng/ml と高値であったが、術後速やかに正常化した。術後追加治療として TC (パクリタキセル カルボプラチン) 療法 6 コースを施行し、現在まで再発所見を認めていない。既報告例は進行例で化学療法に抵抗性のものが多いが、自験例は治療後の経過が良好であった。

純粋型卵巣扁平上皮癌について

上皮性卵巣癌に占める扁平上皮癌の割合は低いが、なかでも皮様嚢胞腫や子宮内膜症等を伴わない純粋型卵巣扁平上皮癌は非常に稀である。初回治療より 2 ヶ月で死亡した純粋型卵巣扁平上皮癌の症例を報告した。症例は 37 才 1 経妊 1 経産で、右骨盤内に充実性部分を伴う径 11cm の可動性不良な嚢胞性腫瘤を認めた。腹式単純子宮全摘術、両側付属器摘出術、大網切除術、虫垂切除術、右閉鎖リンパ節生検術を施行し、右尿管および基靭帯底部に浸潤する腫瘍が残存した。術後卵巣癌 b 期 (pT3bNxM0) と診断し、TC(パクリタキセル カルボプラチン) 療法を施行した。タキサン系製剤・プラチナ系製剤ともに奏功せず、不幸な転帰をとった。

(3) 培養細胞にアクチン結合蛋白であるカルポニン (*CNh1*) 遺伝子を導入した。

婦人科癌 (子宮体癌、子宮頸癌、卵巣癌) の培養細胞に *CNh1* 遺伝子を導入した。細胞内微小管束の発現増強・安定化が認められた。これに伴い、扁平・伸展化、足場非依存性増殖能の低下、そして細胞運動能と浸潤能の低下を認めた。

腹膜中皮細胞株 CCL14 に *CNh1* 遺伝子を導入した。卵巣癌細胞培養上清を添加することで CCL14 では、アクチンストレスファイバーの減少・細胞質の収縮・細胞

の縮小化、これに伴い細胞間隙の開大、培養皿からの剥離が生じるが、*CNh1* 遺伝子が導入された CCL14 では、卵巣癌細胞培養上清の添加に伴うこれらの現象が抑制された。

CNh1 遺伝子を導入した卵巣癌細胞は、マウス生体内において造腫瘍能の低下がみられた。マウス腹腔内への *CNh1* 遺伝子導入により、腹膜細胞表面への癌細胞の接着・浸潤に対する腹膜自体の抵抗性が増すことが示唆された。

以上より、アクチン結合蛋白 *CNh1* は、細胞骨格形成蛋白や微小管束を制御することで癌の進展に影響を与えることが示された。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

Ogura T, Kobayashi H, Ueoka Y, Okugawa K, Kato K, Hirakawa T, Hashimoto S, Taniguchi S, Wake N, Nakano H. Adenovirus-Mediated Calponin h1 Gene Therapy Directed against Peritoneal Dissemination of Ovarian Cancer : Bifunctional Therapeutic Effects on Peritoneal Cell Layer and Cancer Cells. Clin Cancer Res.12 (17) 2006 5216-5223

〔学会発表〕(計3件)

九州大学医学部婦人科学産科学教室の現況

上岡陽亮 福嶋恒太郎 月森清己 和氣徳夫

第64回日本産科婦人科学会九州連合地方部会(平成19年5月27日 長崎市)

子宮体部 hepatoid carcinoma の一例

上岡陽亮 兼城英輔 矢幡秀昭 小川伸二 大石善丈 堀絵美子 加来恒壽 小林裕明 和氣徳夫

第44回日本婦人科腫瘍学会(平成20年7月17日 名古屋市)

純粋型卵巣扁平上皮癌の一例

上岡陽亮 兼城英輔 小川伸二 矢幡秀昭 園田顕三 加来恒壽 小林裕明 和氣徳夫

第46回日本癌治療学会(平成20年11月1日 名古屋市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上岡 陽亮(UEOKA YOUSUKE)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：50372743

(2) 研究分担者

加藤 聖子(KATO KIYOKO)

九州大学・生体防御医学研究所・講師

研究者番号：10253527

小林 裕明(KOBAYASHI HIROAKI)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：70260700

(3) 連携研究者

なし