

平成22年6月4日現在

研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19390326  
 研究課題名（和文） 分子生物学的手法を用いた子宮頸癌の放射線治療効果予測因子の探索と検証  
 研究課題名（英文） A prediction research of effect of the radiotherapy using molecular biology for the patients with cervical cancer  
 研究代表者  
 播磨 洋子（HARIMA YOKO）  
 関西医科大学・医学部・准教授  
 研究者番号：80140276

研究成果の概要（和文）：放射線治療効果予測因子を同定するために、子宮頸癌の初診時に採取した血清を用いて、バイオマーカーの探索と検証を行った結果、アポリポ蛋白 C-II (ApoC-II) を同定した。モノクローナル抗体による Elisa-Kit を作成し、子宮頸癌 65 例の血清の ApoC-II と予後との相関を解析した。ApoC-II は放射線治療後の原病生存率に関与し（単変量  $P=0.01$ 、多変量  $P=0.02$ ）、特異度 97.9%、感度 44.4%であった。ApoC-II は子宮頸癌の放射線治療効果予測因子として有用なバイオマーカーの可能性がある。

研究成果の概要（英文）：To determine the pretreatment serum protein level as a generally applicable measurement in predicting the radiation treatment effect of patients with cervical carcinoma (CC), we identified Apolipoprotein C-II (ApoC-II). Next, we have made Elisa-Kit by the monoclonal antibody of ApoC-II. And then we analyzed ApoC-II serum protein level of 65 examples with CC and correlation with cause-specific survival rate by Cox proportional-hazard model analysis. On univariate and multivariate analysis, ApoC-II was a significant independent predictor of poor cause-specific survival rate ( $p=0.01$ ,  $p=0.02$ ). The specificity and sensitivity of ApoC-II levels were 97.9% and 44.4%, respectively, as determined using ROC curves. ApoC-II could be used as a biomarker for detection in predicting the radiation treatment effect of patients with CC.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	5,300,000	1,590,000	6,890,000
2008年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2009年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
年度			
年度			
総計	14,200,000	4,260,000	18,460,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：子宮頸癌、放射線、治療効果予測、バイオマーカー、アポリポ蛋白 C-II

## 1. 研究開始当初の背景

局所進行期子宮頸癌において放射線治療は重要な役割を果たしているが、III期の5年生存率は45%、IV期は20%と不良で、機器や抗癌剤の進歩にもかかわらず治癒率に著しい向上が見られない。放射線治療に対する応答には個体差が存在し、個々の症例で治療効果は明らかに異なるので、局所進行期子宮頸癌の5年生存率を向上させるには放射線抵抗性に関与する遺伝子、分子を追求し、治療戦略を立てる以外に方法はない。

## 2. 研究の目的

子宮頸癌を対象に放射線治療効果予測因子を同定することを目的とする。すなわち、進行期子宮頸癌の放射線治療効果、および予後が初診時の血清で予測できるか否かを探索し、検証する。

## 3. 研究の方法

### (1)パイロットスタディ

① 1回目のパイロットスタディ:2例の正常女性、6例の進行期子宮頸癌(治療効果良好群3例、不良群3例)の血清を用いた。ProteinChip SELDI システム Model PBS II C (BioRad 社製)を用いて、SELDI-TOF-MSにより各分子量に対する相対強度チャートを調べた。

② 2回目のパイロットスタディ:4例の正常女性、12例の進行期子宮頸癌(治療効果良好群8例、不良群4例)の血清を用いて、各分子量に対する相対強度チャートを調べた。

### (2)蛋白の同定

1回目と2回目のパイロットスタディの検討結果について条件を同一にして検証し、再現性を確認。プロテインチップで得られた相対強度チャートについてペプチドフィンガープリンティング(PMF)とMS/MS解析を用いて蛋白を同定。

### (3)再現性の検証

9例の正常女性、28例の子宮頸癌(良好群18例、不良群10例)の血清を用いてプロテインチップと免疫比濁法で再現性を検証。

### (4)モノクローナル Elisa-Kit の作成

### (5)モノクローナル Elisa-Kit と臨床症例における生存率との相関

新たな65例の子宮頸癌患者血清のApoC-IIを測定し、原病生存率との相関をCox比例ハザード単変量、多変量で解析。

## 4. 研究成果

### (1)パイロットスタディ

① 1回目のパイロットスタディの検討により得られたチャートから、各群間で相対強度が異なる分子量を探索したところ、12のピークが候補に挙げられた。

② 2回目のパイロットスタディの検討により123のピークが候補に挙げられた。

③ 1回目と2回目の検討結果について条件を同一にして検証した結果、3ピークの再現性を確認した。とくにある1つのピークを示した蛋白は治療効果不良群に有意に発現が低下していた。

### (2)蛋白の同定

プロテインチップで得られたある1つのピークの相対強度チャートについてPMF解析とMS/MS解析を用いて検討し、Apolipoprotein C-II (ApoC-II)を同定した。

### (3)再現性の検証

9例の正常女性、28例の子宮頸癌(良好群18例、不良群10例)の血清を用いてプロテインチップと免疫比濁法で再現性を検証した結果、ApoC-IIは治療効果不良群に有意に減少して発現し、プロテインチップと免疫比濁法に相関が見られた。免疫比濁法で良好群と不良群を比較し、不良群におけるApoC-IIの発現は良好群に比較して減少する傾向を認めた( $P=0.051$ )。

### (4)モノクローナル Elisa-Kit の作成

### (5)モノクローナル Elisa-Kit と臨床症例における生存率との相関

65例の子宮頸癌患者血清のApoC-IIを測定し、原病生存率との相関をCox比例ハザード単変量、多変量で解析した結果、ApoC-IIは放射線治療後の原病生存率に関与し(単変量 $P=0.01$ 、多変量 $P=0.02$ )、特異度は97.9%、感度44.4%であった。したがって、我々が検出したApoC-IIは進行期子宮頸癌の放射線治療効果予測因子として有用なバイオマーカーの可能性がある。

## 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17件)

① Yuzuru Niibe, Masahiro Kenjo, Hiroshi Onishi, Yoshihiro Ogawa, Tomoko Kazumoto, Ichiro Ogino, Kayoko Tsujino, Yoko Harima, Takeo Takahashi, Akira

Anbai, Emiko Tsuchida, Takafumi Toita, Mitsuhiro Takemoto, Hideomi Yamashita, and Kazushige Hayakawa. High-dose-rate Intracavitary Brachytherapy Combined with External Beam Radiotherapy for Stage IIIB Adenocarcinoma of the Uterine Cervix in Japan: A Multi-Institutional Study of Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology 2006–2007 (Study of JASTRO 2006–2007). *Jp J Clin Oncol* 査読有 2010 in press

② Yoko Harima, Koshi Ikeda, Keita Utsunomiya, Toshiko Shiga, Atsushi Komemushi, Hiroyuki Kojima, Motoo Nomura, Minoru Kamata, Satoshi Sawada. Identification of genes associated with progression and metastasis of advanced cervical cancers after radiotherapy by cDNA microarray analysis., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 査読有 75: 2009, 1232-1239.

③ Yoko Harima, Satoshi Sawada. Hyperthermia classic commentary: 'A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma' by Yoko Harima, *International Journal of Hyperthermia* 2001; 17:97-105. *Int. J. Hyperthermia* 査読有 25: 2009, 344–346.

④ Yoko Harima, Kenji Nagata, Keizo Harima, V. V. Ostapenko, Yoshimasa Tanaka, Satoshi Sawada. Hyperthermia Classic Article: A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. *Int J Hyperthermia* 査読有 25: 2009, 338–343,

⑤ 中野隆史、桜井英幸、鈴木義行、大野達也、加藤真吾、坂田耕一、戸板孝文、片岡正樹、田中栄一、兼安祐子、宇野隆、播磨洋子。子宮頸癌の放射線単独療法、同時化学放射線療法に対するJROSG婦人科腫瘍委員会調査報告—2001年から2003年における子宮頸癌の同時化学放射線療法の実態調査—、日本放射線学会第21回学術大会調査報告、査読有、2009、19-25.

⑥ 播磨洋子、癌放射線治療の基礎理論、*Urology View*、査読有、12巻、2009、10–14

⑦ 播磨洋子、放射線腫瘍医のためのPETの基礎知識と子宮頸癌への臨床応用、日本放射

線腫瘍学会誌、査読有、21巻、2009、103–107

⑧ 米虫敦、谷川昇、狩谷秀治、小島博之、庄村裕三、徳田貴則、野村基雄、池田耕士、播磨洋子、澤田敏、【IVRの画像評価】経皮的椎体形成術の画像評価、断層映像研究会雑誌、査読有、35巻、2009、161–166

⑨ 米虫敦、谷川昇、狩谷秀治、小島博之、庄村裕三、徳田貴則、野村基雄、池田耕士、宇都宮啓太、播磨洋子、左野明、澤田敏、経皮的椎体形成術とその画像診断、臨床画像 査読有、25巻、2009、864–871

⑩ Sakata K, Sakurai H, Suzuki Y, Katoh S, Ohno T, Toita T, Kataoka M, Tanaka E, Kaneyasu Y, Uno T, Harima Y, Nakano T., Results of concomitant chemoradiation for cervical cancer using high dose rate intracavitary brachytherapy: Study of JROSG (Japan Radiation Oncology Study Group). *Acta Oncologica* 査読有 2008, 47: 434-441

⑪ 池田耕士、前原稔、大村直人、池田茂樹、黒川弘晶、播磨洋子、澤田敏、M-pos 多形腺腫、*Rad Fan*、査読有、6巻、2008、8-9

⑫ 池田耕士、前原稔、大村直人、池田茂樹、黒川弘晶、播磨洋子、澤田敏、M-pos 耳下腺内顔面神経鞘腫、*Rad Fan*、査読有、6巻、2008、10-11

⑬ 池田耕士、前原稔、大村直人、池田茂樹、黒川弘晶、河相吉、播磨洋子、澤田敏、頭頸部の診断と治療 update, 【画像診断】7. 唾液腺、唾液腺疾患、臨床放射線、査読有、53巻、2008、1467-1476

⑭ 米虫敦、谷川昇、狩谷秀治、小島博之、庄村裕三、徳田貴則、野村基雄、池田耕士、播磨洋子、澤田敏、経皮的椎体形成術の画像評価、画像映像研究会雑誌、査読有、35巻、2008、161-166

⑮ Atsumi K, Shioyama Y, Nomoto S, Ohga S, Yoshitake T, Toba T, Ohnishi K, Terashima H, Tanaka K, Matsuda S, Nakamura K, Iwamoto Y, Honda H. Long-term tumor control of a fibrosarcoma in the left lower extremity after thermoradiotherapy and limb-sparing surgical resection. *Thermal Medicine* 査読有 2007, 23: 145-151.

⑯ T Ohguri, H Imada, K Kohshi, S Kakeda, N Ohnari, T Morioka, K Nakano,

N Konda, Y Korogi. Effect of prophylactic oxygen treatment for radiation-induced brain injury after stereotactic radiosurgery of brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 査読有 2007, 67: 248-255.

⑰ 播磨洋子、寺嶋廣美、今田肇、平木嘉幸、子宮頸癌におけるオーダーメイド医療を目指した放射線治療効果予後予測システムの構築、INNERVISION、査読有、22巻、2007、43

〔学会発表〕(計46件)

① Yoko Harima, Predictive assays for response to radiotherapy and thermoradiotherapy for the patients with advanced cervical cancers. 2th Asian Congress of Radiation Research. 2009, 5, 18. Soul, South Korea.

② Yoko Harima, Prediction of Prognosis of Advanced Cervical Cancers after Radiotherapy by Real-time PCR. Radiological Society of North America. 2009, 12, 2. Chicago, USA.

③ Koshi Ikeda, Clinical significance of incidental fluorodeoxyglucose uptake in the parotid glands. Radiological Society of North America. 2009, 12, 4. Chicago, USA.

④ K. Utsunomiya. Iodine-123-IMP brain perfusion SPECT investigation of the relationship between Alzheimer's disease and normal-tension glaucoma. Annual congress of European Nuclear Medicine Association. 2009, 10, 10-14. Barcelona, Spain.

⑤ 播磨洋子. 遺伝子解析による子宮頸癌の放射線感受性予測. 第48回日本医学放射線学会生物部会学術大会、および第39回放射線による制癌シンポジウム. 2009, 7, 11. 富山、富山国際会議場

⑥ 播磨洋子. 遺伝子解析による子宮頸癌の放射線感受性予測. 第52回日本放射線影響学会学術総会. 2009, 11, 11. 広島、広島市南区民文化センター

⑦ 播磨洋子. 子宮頸癌の放射線治療効果予測因子としてのバイオマーカーの再現性評価. 第13回がん分子標的治療学会総会. 2009, 6, 25. 徳島、ホテルクレメント徳島

⑧ 播磨洋子. 子宮頸癌の放射線温熱療法. 東海・北陸ハイパーサーミア研究会. 2009, 7,

12. 富山、富山国際会議場

⑨ 播磨洋子. 診断医が知っておくべき放射線治療 Part II-子宮. 日本医学放射線科専門医会 2009年度ミッドサマーセミナー. 2009, 7, 19. 神戸、神戸ユートピアホテル

⑩ 播磨洋子. 子宮頸部癌の放射線治療効果予測因子としてのバイオマーカーの再現性評価. 第68回日本医学放射線学会学術発表会. 2009, 4, 19. 横浜、パシフィコ横浜

⑪ 池田耕土. FDG-PET 検査で偶然認められた耳下腺集積の臨床的意義. 第68回日本医学放射線学会学術発表会. 2009, 4, 18. 横浜、パシフィコ横浜

⑫ 池田耕土. 拡散強調画像による経皮的椎体形成術後の新たな圧迫骨折の予測. 第68回日本医学放射線学会学術発表会. 2009, 4, 18. 横浜、パシフィコ横浜

⑬ 播磨洋子. 進行期子宮頸癌の放射線治療抵抗性に関与する TTK 遺伝子. 第15回癌治療増感研究会. 2009, 6, 20. 京都、メルパルク京都

⑭ 播磨洋子. 進行期子宮頸癌に対する無作為比較試験の登録:リンパ節転移検出における PET-CT 検査の有用性. 日本ハイパーサーミア学会第26回大会. 2009, 9, 11. 千葉、千葉大学けやき会館

⑮ 播磨洋子. 進行期子宮頸癌の放射線治療抵抗性に関与する TTK 遺伝子. 日本放射線腫瘍学会第22回大会. 2009, 9, 17. 京都、国立京都国際会議場

⑯ 播磨洋子. Apolipoprotein C-II could be a potential biomarker as a prognostic factor of locally advanced cervical cancer after radiotherapy. 第68回日本癌学会学術総会. 2009, 10, 3. 横浜、パシフィコ横浜

⑰ 播磨洋子. 子宮頸癌の放射線治療効果予測因子としてのバイオマーカー探索. 第47回日本癌治療学会. 2009, 10, 24. 横浜、パシフィコ横浜

⑱ 池田耕土. マイラゲルを用いた網膜剥離術後合併症. 第38回頭頸部・胸部画像研究会. 2009, 5, 30. 東京、東京ステーションコンファレンス

⑲ 池田耕土. マイラゲルを用いた網膜剥離術後合併症の MRI 所見. 第37回日本磁気共鳴医学会大会. 2009, 10, 1-3. 横浜、パシフィ

コ横浜

⑳ 米虫敦. 骨粗鬆症性圧迫骨折に対する経皮的椎体形成術における SF-36 を用いた健康関連 QOL 評価. 第 5 回椎体形成術研究会. 2009, 8, 29. 京都、メルパルク京都.

㉑ 米虫敦. 骨粗鬆症性圧迫骨折に対する経皮的椎体形成術における SF-36 を用いた健康関連 QOL 評価. 第 38 回日本 IVR 学会総会. 2009, 8, 5-7. 大阪、ハイアットリージェンシー大阪

㉒ Yoko Harima. Predictive cancer-related genes for effectiveness of hyperthermia oncology. 10th International Congress on Hyperthermic Oncology (ICHO). 2008, 4, 11. Munich.

㉓ Yoko Harima. Prediction of metastasis of advanced cervical cancers after radiotherapy according to gene expression profiles. 27<sup>th</sup> Annual Meeting of European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2008, 9, 18. Goteborg, Sweden.

㉔ 播磨洋子. Real-time PCR 法を用いた進行期子宮頸癌の放射線治療予後予測因子の検討. 第 46 回日本癌治療学会. 2008, 10, 28. 名古屋、名古屋国際会議場

㉕ 播磨洋子. 関西医科大学放射線科における子宮癌の治療成績. 日本放射線腫瘍学会第 21 回大会. 2008, 10, 16. 札幌、札幌パークホテル

㉖ 播磨洋子. 進行期子宮頸部扁平上皮癌の放射線治療効果予測因子としてのバイオマーカー. 第 67 回日本医学放射線学会学術発表会. 2008, 4, 4. 横浜、パシフィコ横浜

㉗ 播磨洋子. 進行期子宮頸癌の放射線治療効果予測因子としてのバイオマーカー検索. 第 14 回癌治療増感研究会 2008, 6, 8. 鈴鹿、日本放射線技師会教育センター

㉘ 播磨洋子. 進行期子宮頸癌の放射線治療効果予測因子としてのバイオマーカー. 第 12 回がん分子標的治療研究会総会. 2008, 6, 27. 東京、学術総合センター

㉙ 播磨洋子. 進行期子宮頸癌に対する温熱抗癌剤放射線治療の有害事象. 日本ハイパーサーミア学会第 25 回大会. 2008, 9, 12. 名古屋、中部大学名古屋キャンパス

㊀ 播磨洋子. 進行期子宮癌の放射線治療効果予測因子としての血清バイオマーカー探

索. 日本放射線腫瘍学会第 21 回大会. 2008, 10, 16. 札幌、札幌パークホテル

㊁ 播磨洋子. 放射線治療子宮頸癌の予後因子としてのバイオマーカーの再現性評価. 第 67 回日本癌学会学術総会. 2008, 10, 29. 名古屋、名古屋国際会議場

㊂ 米虫敦. 炭酸ガスによる椎体静脈造影: 造影後の腎門部ガス貯留. 第 27 回日本画像医学会. 2008, 10, 29. 東京

㊃ 池田耕士. 耳下腺内顔面神経鞘腫の MRI 多形腺腫との鑑別診断. 第 67 回日本医学放射線学会. 2008, 10, 29. 横浜

㊄ 池田耕士. T2 強調像低信号の耳下腺多形腺腫症例. 第 37 回頭頸部・胸部画像研究会. 2008, 5, 24. 東京

㊅ 池田耕士. 経皮的椎体形成術後の再発骨折を拡散強調像が予測できるか? 第 36 回日本磁気共鳴医学会大会. 2008, 9, 12. 旭川

㊆ 池田耕士. FDG-PET 検査で偶然認められた耳下腺集積の臨床的意義. 第 44 回日本医学放射線学会秋季臨床大会 第 21 回頭頸部放射線研究会. 2008, 10, 23. 福島

㊇ Yoko Harima. Prediction of Progression and Metastasis of Advanced Cervical Cancers after Radiotherapy According to Expression Profiles of 69 Genes selected by Microarray Analysis. Radiological Society of North America 93<sup>rd</sup> Scientific Assembly and Annual Meeting. 2007, 11, 28. Chicago, USA.

㊈ Koshi Ikeda. The location of parotid gland tumors: Evaluation with parotid tractography using 3-tesla MRI. Radiological Society of North America 93<sup>rd</sup> Scientific Assembly and Annual Meeting. 2007, 11, 25. Chicago, USA.

㊉ 播磨洋子. 進行期子宮頸癌に対する放射線治療と温熱、抗癌剤併用療法の臨床試験. 第 9 回癌治療増感研究シンポジウム. 2007, 2, 10. 奈良、奈良市ならまちセンター

㊀ 播磨洋子. Real-time PCR 法を用いた進行期子宮頸癌の放射線治療予後予測因子の検討. 第 66 回日本医学放射線学会学術集会. 2007, 4, 12. 横浜、パシフィコ横浜

㊁ 播磨洋子. Real-time PCR 法を用いた進行期子宮頸癌の放射線治療予後予測因子の

検討. 第 11 回がん分子標的研究会. 2007, 7, 5. 大阪、大阪国際交流センター

④ 播磨洋子. Real-time PCR 法による進行期子宮頸癌の放射線治療予後予測因子の検討. 第 37 回放射線による制癌シンポジウム・第 46 回生物部会学術大会. 2007, 7, 21. 筑波、つくば国際会議場

④ 播磨洋子. 進行期子宮頸癌の温熱放射線治療抵抗性に関する遺伝子. 第 24 回日本ハイパーサーミア学会学術大会. 2007, 9, 15. 前橋、前橋テレサ

④ 播磨洋子. 子宮頸癌 IIIB 期に対する温熱抗癌剤併用放射線治療. 第 24 回日本ハイパーサーミア学会学術大会. 2007, 9, 15. 前橋、前橋テレサ

④ Yoko Harima. A potential biomarker correlated with radiosensitivity of advanced cervical carcinoma: A pilot study. 第 66 回日本癌学会学術総会. 2007, 10, 3. 横浜、パシフィコ横浜

④ 播磨洋子. 進行期子宮頸癌の放射線治療抵抗性に関する遺伝子. 第 20 回日本放射線腫瘍学会. 2007, 12, 13. 福岡、福岡国際会議場

〔図書〕(計 2 件)

① 池田耕士, 他, 医学書院, CT・MRI アトラス Update 正常解剖と読影のポイント 咽頭・喉頭, 2009, 129-135

② 播磨洋子, 神陵文庫, 婦人科腫瘍—子宮頸がん—ハイパーサーミア がん温熱療法ガイドブック, 2009, 96-97

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 2 件)

名称: 扁平上皮がんに対する放射線治療後における予後の予測方法および予後予測用キット

発明者: 播磨洋子

権利者: 関西医科大学

種類: 特願

番号: 特願 2008-214992 号

取得年月日: 平成 20 年 8 月 25 日

国内外の別: 国内

名称: バイオマーカートンパク質

発明者: 播磨洋子

権利者: 関西医科大学

種類: 特願

番号: 特願 2007-218689 号

出願年月日: 平成 19 年 8 月 24 日  
国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

播磨 洋子 (HARIMA YOKO)

関西医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 80140276

(2) 研究分担者

平成 19 年度

寺嶋 廣美 (TERASHIMA HIROMI)

九州大学・医学部・教授

研究者番号: 40140917

今田 肇 (IMADA HAJIME)

産業医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 50223326

平木 嘉幸 (HIRAKI YOSHIYUKI)

鹿児島大学・医学部・講師

研究者番号: 90264423

鎌田 実 (KAMATA MINORU)

関西医科大学・医学部・助教

研究者番号: 00305195

(3) 連携研究者

平成 20 年度

平木 嘉幸 (HIRAKI YOSHIYUKI)

鹿児島大学・医学部・講師

研究者番号: 90264423

鎌田 実 (KAMATA MINORU)

関西医科大学・医学部・助教

研究者番号: 00305195