

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月10日現在

機関番号：72602

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591847

研究課題名（和文） マウス腎被膜下移植法によるヒト子宮内膜癌の新しい実験モデルの作製とその応用

研究課題名（英文） Construction of xenograft models of human endometrial cancer in NOD/SCID IL-2R gamma null mice

研究代表者

加藤 一喜（KATO KAZUYOSHI）

公益財団法人がん研究会・有明病院婦人科・医長

研究者番号：80399451

研究成果の概要（和文）：NOG マウスの腎被膜下にヒト子宮筋腫組織を移植する技術手技については完全に確立した。子宮内膜癌組織の NOG マウスの腎被膜下への移植については、内膜癌組織が腎被膜下になかなか生着しないことが問題であり、原因は不明である。

研究成果の概要（英文）：We established the procedure of creating the xenograft models of human leiomyoma tissue in NOD/SCID IL-2R gamma null (NOG) mice. However, we could not reconstruct human endometrial cancer under the renal capsule of NOG mice.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

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：子宮内膜癌

1. 研究開始当初の背景

近年本邦では子宮体癌は増加の一途にあり、特に若年性体癌の増加が著しい。子宮体癌はエストロゲン依存性腫瘍であり、特に若年性子宮体癌の90%を占める類内膜型のいわゆるtype 1に分類される内膜癌の発生進展にエストロゲンが重要な役割を担っていることはよく知られている。よって、ホルモン依存性増殖を評価できる適切なヒト子宮内膜癌の疾患モデルを確立することが出来れば、子宮内膜癌のホルモン依存性増殖・進展機構を解明し、治療法を評価するために極めて有用である。

2. 研究の目的

本研究では、ヒト子宮体癌の in vivo 動物実験モデルを作製し、疾患モデルとしての妥当性を検証するとともに、子宮体癌に対する薬剤の抗腫瘍・増殖抑制機序を解析することを目的とする。

3. 研究の方法

- (1) 子宮内膜癌患者から得られた癌組織を、重症免疫不全マウスである NOD/SCID IL-2R gamma null (NOG) マウスの腎被膜下に移植して疾患モデルを作成する。
- (2) このモデルにおいて、腫瘍形成能と性ホルモン受容体発現を評価し、ヒト疾患モデルとしての妥当性をみる。

- (3) このモデルにおいて、子宮体癌に対する薬剤による腫瘍増殖抑制効果を確認し、その作用機序を明らかにする。

4. 研究成果

卵巣摘除後のNOGマウスの腎被膜下に、ヒト子宮筋腫組織を移植する技術の習得に努め、その手技については完全に確立した。

- (1) 十分なインフォームド・コンセントの後、文書にて同意の得られた子宮筋腫患者から手術時に摘出した子宮筋腫の一部を採取する。
- (2) 子宮筋腫組織を均等に細切し、顕微鏡下にNOGマウス(あらかじめ卵巣を摘除しておく)の腎被膜下に移植する。
- (3) 4, 8, 12週間後にマウス腎を摘出して、子宮筋腫の増殖効果を判定する。

NOGマウス腎被膜下へヒト子宮筋腫組織を移植した後のマウスについて、エストロゲンおよびプロゲステロンの併用投与、特にヒトの月経周期に類似したホルモン環境をマウスで作り出すために、マウスの卵巣を摘除後、エストロゲン、プロゲステロンの周期的投与を行うことで、筋腫の増殖効果が高いことを見出した。

子宮内膜癌組織のNOGマウスの腎被膜下への移植については、内膜癌組織が腎被膜下になかなか生着しないことが最も大きな課題である。良性腫瘍である子宮筋腫組織がマウス腎被膜下に移植することが可能であり、なぜ悪性腫瘍の子宮内膜癌組織の移植が非常に困難であるのか、原因は分からないままである。内膜癌組織の大きさや組織片の個数を変えたりして移植を図っているが、生着しなかった。内膜癌組織を培養液中で一次培養を行った後にマウスの腎被膜下へ移植する実験も行ったが、生着しなかった。NOGマウスの腎被膜下への腫瘍移植を数多く手掛け、多数の研究論文を発表しているアメリカのノースウエスタン大学の研究者の意見を聞く機会があったが、やはりノースウエスタン大学の研究室でも子宮内膜癌組織のNOGマウスの腎被膜下への移植は困難であり、改善策が必要とのことであった。

子宮内膜癌(子宮体癌)患者のうち文書にて同意を得られた者から、手術にて得られた癌組織をストックしており、今後の研究のための材料の集積は着実に進んでいる。

本研究において集積した子宮内膜癌(子宮体癌)および卵巣癌の臨床データを用いて、論文発表を行った。

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5件)

- ① Kazuyoshi Kato, Shinichi Tate, Kyoko Nishikimi, Makio Shozu. Bladder function after modified posterior exenteration for primary gynecological cancer. *Gynecol Oncol* 査読あり 2013;129:229-233. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.01.013.
- ② Kazuyoshi Kato, Kohei Omatsu, Nobuhiro Takeshima. Secondary debulking surgery in ovarian cancer patients with isolated nodal recurrence located in the region above and behind the renal vein. *Gynecol Oncol* 査読あり 2013 Apr 2. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.03.025.
- ③ Mitsuhashi A, Uno T, Usui H, Nishikimi K, Yamamoto N, Watanabe M, Tate S, Hirashiki K, Kato K, Yamazawa K, Shozu M. Daily Low-Dose Cisplatin-Based Concurrent Chemoradiotherapy in Patients With Uterine Cervical Cancer With Emphasis on Elderly Patients: A Phase 2 Trial. *Int J Gynecol Cancer* 査読あり 2012 Dec 20.
- ④ Kazuyoshi Kato, Shinichi Tate, Takashi Uehara, Hirokazu Usui, Akira Mitsuhashi, Makio Shozu. The application of a newly developed linear stapler preloaded with the tissue reinforcement to distal pancreatectomy in the management of ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 査読あり 2011;32:579-581.
- ⑤ Mitsuhashi A, Uno T, Usui H, Tate S, Hirashiki K, Kato K, Kiyohara H, Kato S, Ito H, Shozu M. Postoperative concurrent daily low-dose cisplatin-based chemoradiation improves the prognosis of patients with pathologic T2b or N1 cervical cancer. *Anticancer Res* 査読あり 2010;30:2341-6.

〔学会発表〕(計8件)

- ① 「手術療法」
がん研有明病院 婦人科
加藤一喜
第50回日本癌治療学会学術集会
症例検討パネルディスカッション06
「再発卵巣がんに対する集学的治療
傍大動脈リンパ節郭清の有効性を含め
て」
2012年10月25-27日 神奈川県横浜市
- ② “SURGICAL ANATOMY OF THE COMMON ILIAC
VEINS IN PARA-AORTIC LYMPHADENECTOMY
IN GYNECOLOGICAL CANCER”
Kazuyoshi Kato
The International Gynecologic Cancer
Society (IGCS) 14th Biennial Meeting.
13-16 October 2012, Vancouver,
Canada.
- ③ 「卵巣癌の骨盤部主病巣に対する根治
術-腹膜ごと摘出」
千葉大学 産婦人科
加藤一喜
第35回日本産婦人科手術学会
要望講演 「卵巣癌患者の予後とQOL向
上を目指して」
2012年9月29-30日 京都府京都市
- ④ 「進行卵巣癌に対する完全切除を目指
した手術療法の有効性と安全性の検討」
千葉大学 産婦人科
加藤一喜
第52回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
2012年7月19-21日 東京都港区
- ⑤ “SURGICAL ANATOMY OF THE VAGINAL AND
INFERIOR VESICAL ARTERIES IN
NERVE-SPARING RADICAL HYSTERECTOMY”
Kazuyoshi Kato
17th International Meeting of The
European Society of Gynaecological
Oncology (ESGO).
September 11-14 2011, Milan, Italy.
- ⑥ 「骨盤自律神経温存広汎子宮全摘術に
おける下膀胱動脈の臨床解剖学的検討」
千葉大学 婦人科
加藤一喜
第50回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
ワークショップ5 「神経温存広汎子宮
全摘術」
2011年7月22-24日 北海道札幌市
- ⑦ 「再発卵巣癌に対する腫瘍減量手術の
有効性と安全性の検討」
千葉大学婦人科
加藤一喜
第48回日本癌治療学会学術集会
パネルディスカッション19 「再発卵巣
がん治療：最先端を覗く」
2010年10月28-30日 京都府京都市

- ⑧ 「進行子宮体癌に対する手術療法の有
効性と安全性の検討」
千葉大学婦人科
加藤一喜
第48回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
ワークショップ2 「進行子宮体癌の集
学的治療」
2010年7月8-10日 茨城県つくば市

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加藤 一喜 (KAZUYOSHI KATO)
がん研究会 有明病院 婦人科・医長
研究者番号：80399451

(2) 研究分担者

生水 真紀夫 (MAKIO SHOZU)
千葉大学 医学研究科(研究院)・教授
研究者番号：30226302
三橋 暁 (AKIRA MITSUHASHI)
千葉大学 医学研究科(研究院) 准教授
研究者番号：40302541
石川 博 (HIROSHI ISHIKAWA)
千葉大学 医学研究科(研究院) 助教
研究者番号：70553973