

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年6月4日現在

機関番号：34417

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659597

研究課題名（和文）放射線抵抗性子宮頸癌の治療戦略としてのエピジェネティクスの遺伝子制御の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the epigenetic gene control as the clinical strategies for the patients with radioresistant 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）：IIIB 期子宮頸部扁平上皮癌の放射線治療後の予後予測因子として治療前の生検癌組織を用いて、無再発生存（no evidence of disease; NED）群 8 例と原病死（cancer-caused death; CD）群 6 例の 2 群に分けて miRNA の発現レベルを比較した。NED 群では miR-200a (p=0.013)、miR-200b* (p=0.018)、miR-452 (p=0.024) が、CD 群では miR-484 (p=0.038)、hcmv-miR-UL70-3p (p=0.043) が有意に高発現した。

研究成果の概要（英文）：In this study, we identified miRNA related to outcome of Stage IIIB squamous cell cervical carcinoma after radiotherapy. We compared the expression level of miRNAs in the tumor obtained by punch biopsy before treatment between 8 no evidence of disease [NED] and 6 cancer-caused deaths [CD] group. In the NED group, miR-200a (p=0.013), miR-200b* (p=0.018) and miR-452 (p=0.024) were significantly overexpressed. On the other hand, miR-484 (p=0.038) and hcmv-miR-UL70-3p (p=0.043) were significantly overexpressed in the CD group.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,800,000	840,000	3,640,000

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・放射線抵抗性・予後予測・エピジェネティク・遺伝子制御

1. 研究開始当初の背景

進行性子宮頸癌の放射線治療による治癒率に著しい向上がないので、治療効率を向上させるためには放射線抵抗性に関与する遺伝子を追求する必要がある。我々は従来から子宮頸癌組織を用いて放射線

治療後の予後予測因子を検討してきたが、進行性子宮頸癌においては DNA 配列の変化に起因する遺伝子変異ではなく、DNA への後天的な作用により形質変異が生じるエピジェネティック異常の有無が関与する可能性があると考えたのが本研究の発

端である。

2. 研究の目的

進行期子宮頸癌の放射線治療抵抗性におけるエピジェネティック異常を解明することで、治療戦略の糸口を探り、この疾患の放射線治療成績の向上を目指すことである。

3. 研究の方法

2006年2月～2009年8月までに抗癌剤併用放射線治療を施行したIIIB期子宮頸部扁平上皮癌14例を対象とし、NED群8例とCD群6例の2群に分けて検討した。観察期間はNED群が52.3ヶ月、CD群は14.9ヶ月であった。CD群は局所再発1例を除き、5例は局所再発と遠隔転移を認めた。治療前の生検癌組織におけるmiRNAの発現レベルをTaqMan real-time PCR arrayを用いて比較した。939個のmiRNAsのうち、クラスター解析で255個のmiRNAsを抽出し、Mann-Whitney U testで2群間の有意差を検定した。

4. 研究成果

NED群における発現がCD群よりも有意に高かったのはmiR-200a ($p=0.013$)、miR-200b* ($p=0.018$)、miR-452 ($p=0.024$)であった。反対にCD群がNED群よりも有意に高かったのはmiR-484 ($p=0.038$)、hcmv-miR-UL70-3p ($p=0.043$)であった。とくに、miR-200aはE-cadherinに関与し、子宮頸癌の転移を抑制すると報告されている。我々の検討でもmiR-200aがNED群に有意に高く発現したことから、遠隔転移を抑制している可能性が考えられ、進行期子宮頸癌の抗癌剤併用放射線治療後の予後予測因子として有用であると考えられた。

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6件)

1. Atsushi Komemushi, Noboru Tanigawa, Shuji Kariya, Rie Yagi, Miyuki Nakatani, Satoshi Suzuki, Akira Sano, Koshi Ikeda, Keita Utsunomiya, Yoko Harima, Satoshi Sawada. Does Vertebroplasty Affect Radiation Dose Distribution?: Comparison of Spatial Dose Distributions in a Cement-Injected Vertebra as Calculated by Treatment Planning System and Actual Spatial Dose Distribution. Radiology Research and Practice 査読有 Volume 2012 (2012), Article ID 571571, 6 pages doi:10.1155/2012/571571
2. 米虫 敦、鈴木ありさ、渡邊環、狩谷秀治、中谷幸、吉田理絵、鈴木聡史、左野明、田中聖道、菅野渉平、池田耕土、宇都宮啓太、播磨洋子、谷川昇、本邦におけるIVR報告書および米国におけるIRレポートの実態：IVR報告書の書き方と実態 IVR会誌 査読有 Jpn J Intervent Radiol, 27, 2012, p. 398-405.
3. 播磨洋子:ApoC-IIキットによる子宮頸がんの放射線治療効果予測。ISOTOPE NEWS 査読無 689, 2011, p. 2-6.
4. 米虫 敦、谷川 昇、是枝ちづ、狩谷秀治、八木理恵、中谷幸、鈴木聡史、左野 明、池田耕土、宇都宮啓太、菅野渉平、播磨洋子、關 壽人、澤田 敏、ここまで進んだ肝がんの診断と治療 J Microwave Surg. 査読有 29, 2011, p. 39-43, .
5. 米虫敦、谷川昇、狩谷秀治、八木理絵、中谷幸、鈴木聡史、池田耕土、宇都宮啓太、菅野渉平、播磨洋子、澤田敏、井上理人、小山田和央、三宅剛史、神

- 吉剛, 佐藤遼: トロンピンを用いた経動脈的 Drug Delivery System 家兎における基礎実験 IVR: Interventional Radiology 査読有 26, 2011, p. 236.
6. 中野隆史, 戸板孝文, 徳丸直郎, 大野達也, 坂田耕一, 加藤真吾, 宇野隆, 清原浩樹, 新部譲, 田中英一, 楮本智子, 兼安祐子, 西村哲夫, 五味弘道, 高橋健夫, 播磨洋子 JROSG (Japanese Radiation Oncology Study Group) の現状-婦人科腫瘍委員会 癌の臨床 査読有 56, 2011, 517-524.
- [学会発表] (計 30 件)
1. Yoko Harima, Apolipoprotein C-II is a potential serum biomarker as a prognostic factor of patients with locally advanced cervical cancer after chemoradiotherapy. 54th Annual Meeting of American Society for Radiation Oncology. 2012/10/28. ポストン (アメリカ)
 2. Yoko Harima, The combination therapy of hyperthermia, radiotherapy, and/or chemotherapy in the past, present, and future direction for advanced cervical cancer. 11th Annual Meeting of International Congress of Hyperthermic Oncology. 2012/8/28 京都
 3. 播磨洋子 miRNA解析を用いたIIIIB期子宮頸癌の抗癌剤併用放射線治療後の予後因子 第71回日本医学放射線学会 2012/4/15 横浜
 4. 播磨洋子 Prediction of outcome for the patients with advanced cervical cancers after chemoradiotherapy using miRNA analysis 第71回日本癌学会 2012/9/21 札幌
 5. 播磨洋子 miRNAを指標とした子宮頸癌 IIIIB期の抗癌剤併用放射線治療予後予測 第25回日本放射線腫瘍学会 2012/11/24 東京
 6. 播磨洋子 miRNAを指標とした子宮頸癌 IIIIB期の抗癌剤併用放射線治療予後予測因子検索 第41回放射線による制癌シンポジウム・第50回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会 2012/6/30 沖縄 宜野湾市
 7. Yoko Harima, Apolipoprotein C-II correlated with outcome of patients with locally advanced cervical cancer after chemoradiotherapy. 97th Annual Meeting of Radiological Society of North America 2011/11/28 シカゴ (米国)
 8. Keita Utsunomiya, The efficacy of irradiation on multidrug resistance (MDR) in non-small cell cancer. 97th Annual Meeting of Radiological Society of North America 2011/11/28 シカゴ (米国)
 9. 播磨洋子 Prediction of outcome for the patients with Stage IIIIB cervical cancers after chemoradiotherapy using miRNA microarray analysis 第70回日本癌学会 2011/11/4 名古屋
 10. 播磨洋子 IIIIB・IVA期子宮頸癌の放射線治療予後予測因子としてのPLAU、HIF1A 遺伝子 第70回日本癌治療学会 2011/10/29 名古屋
 11. 播磨洋子 局所進行期子宮頸癌の放射線治療予後予測因子としてのHIF1A遺伝子 第24回日本放射線腫瘍学会 2011/11/19 神戸
 12. 播磨洋子 進行期子宮頸癌の放射線治療予後予測バイオマーカーとしてのアポリポ蛋白C-II 第70回日本医学放射線学会総

会 2011/5/20 Web公開

13. Yoko Harima, Apolipoprotein C-II as a potential biomarker and prognostic factor for locally advanced cervical cancer after radiotherapy. ESTRO International Oncology Forum 2011/5/9 ロンドン (イギリス)

[図書] (計 2 件)

1. 播磨洋子 金芳堂 放射線医学 放射線腫瘍学：女性生殖器腫瘍の放射線治療 2012 年 pp. 104～116
2. 播磨洋子 金原出版株式会社 がん放射線治療と看護の実践 第 1 章総論 2 節 放射線生物学の最先端トピックス 2011 年 pp. 18～29

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) 連携研究者

池田 耕士 (IKEDA KOSHI)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号：80288802

宇都宮 啓太 (UTSUNOMIYA KEITA)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号：20193914