

第13回

日本婦人科がん分子標的研究会

学術集会

プログラム・抄録集

会長 紀川 純三
松江市立病院 院長



第13回 日本婦人科がん分子標的研究会

学術集会

会期

2014年3月14日(金)・15日(土)

会場

皆生グランドホテル天水

〒683-0001 鳥取県米子市皆生温泉4-18-45
TEL.0859-33-3531 / FAX.0859-33-3607

会長

紀川 純三 松江市立病院 院長

第13回日本婦人科がん分子標的研究会学術集会
事務局

鳥取大学医学部附属病院 がんセンター

〒683-8504 米子市西町36-1

TEL: 0859-38-6292

FAX: 0859-38-6293

E-mail: gan-center@med.tottori-u.ac.jp

ご 挨拶



第13回日本婦人科がん分子標的研究会

会 長 紀川 純三 松江市立病院 院長

この度、第13回日本婦人科がん分子標的研究会学術集会を平成26年3月14日(金) - 15日(土)に米子市の皆生グランドホテル天水で開催いたします。本会を担当させて頂き大変光栄に存じます。

本研究会は、婦人科がんの新たな治療法開発をめざす研究者が自由に討論することを目的として発足し、忌憚のない意見を交換できる場として運営され、新たなアイデアや研究手法の導入、さらに若手研究者の連携に大きく貢献してまいりました。今回のセミナーには、慶応大学先端医科学研究所 遺伝子制御研究部門 佐谷秀行教授並びに Jefferson University Russell J. Schilder 教授をお招きして、最新の研究情報をお話ししていただく予定です。また、漸く婦人科領域でも分子標的治療薬が使えるようになりました。そこで、日本医科大学武蔵小杉病院の勝俣範之教授に分子標的治療薬の臨床についてお話をさせていただきます。御陰様で、一般講演に26題もの応募を頂きました。特に興味深い内容の4演題についてはシンポジウムを企画しました。

従来学会と異なり、本研究会は、研究者が時間に捉われず本音で意見を交わすことが特徴です。会場とその近くのホテルを確保しておりますので、温泉を楽しみながら、研究者間の懇親を深めていただければと思います。多くの先生方にご参集頂き、活発なディスカッションをお願いいたします。

第13回日本婦人科がん分子標的研究会学術集会

ご 案 内

会 期：平成26年3月14日（金）～15日（土）

会 場：皆生グランドホテル天水

〒683-0001 鳥取県米子市皆生温泉4丁目18-45 TEL(0859)33-3531

会 長：紀川 純三（松江市立病院 院長）

世話人会：平成26年3月14日（金）15:30～16:20

皆生グランドホテル天水 1F「会議室 金波」

学術集会：3月14日（金）16:30～19:05

3月15日（土）8:00～15:00

2F「グランドパレス」

- 一般演題

- イブニングセミナー

「婦人科がんの分子標的治療」

座長：八重樫 伸生（東北大学大学院医学系研究科 産科学婦人科学分野 教授）

講師：勝俣 範之（日本医科大学武蔵小杉病院 腫瘍内科 教授）

（共催：グラクソ・スミスクライン株式会社）

- モーニングセミナー

「Molecular Targeted Therapy in Ovarian Cancer」

座長：杉山 徹（岩手医科大学医学部産婦人科学 教授）

講師：Professor Russell J. Schilder

（Department of Medical Oncology, Thomas Jefferson University）

（共催：プリストル・マイヤーズ株式会社）

- ランチョンセミナー

「がん幹細胞を標的とした治療戦略の開発」

座長：紀川 純三（松江市立病院 院長）

講師：佐谷 秀行（慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 遺伝子制御研究部門 教授）

（共催：中外製薬株式会社）

- スポンサー・シンポジウム

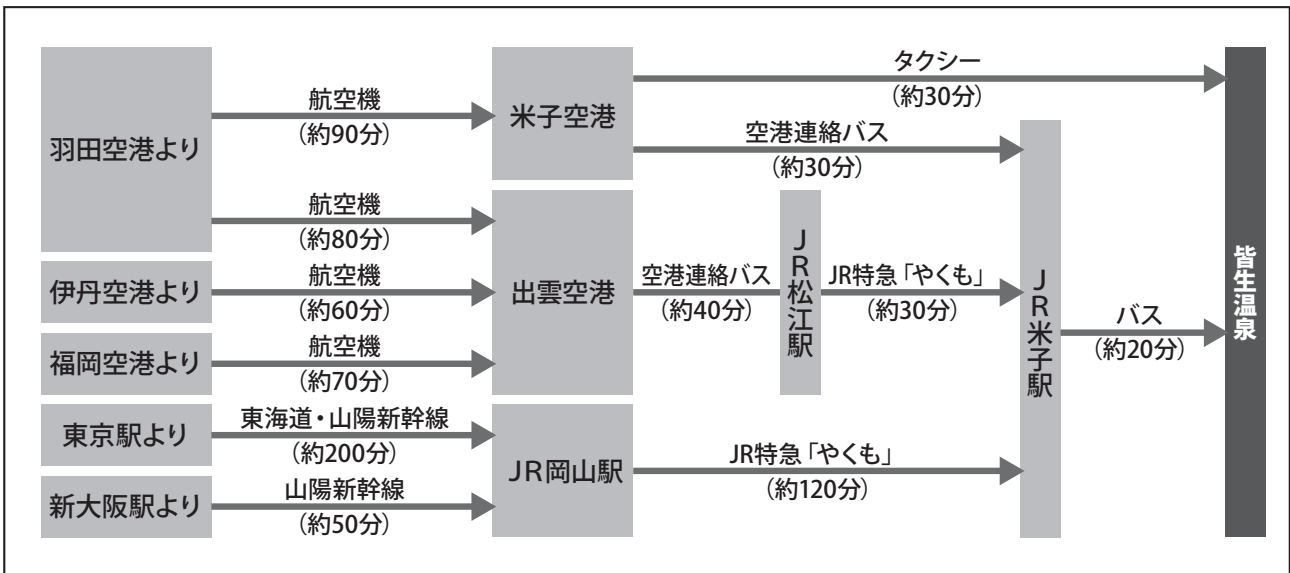
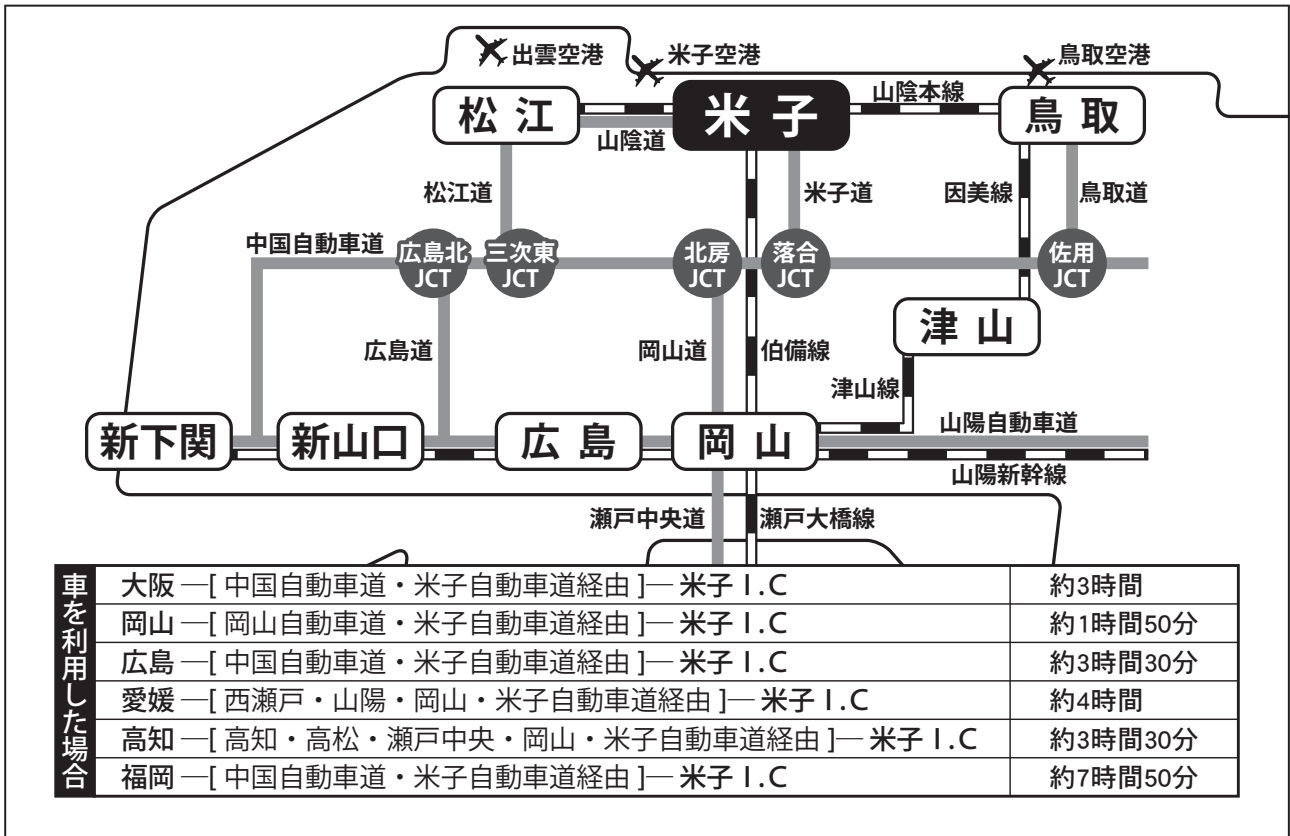
座長：京 哲（金沢大学大学院医学系研究科産科婦人科学 臨床教授）

（共催：日本化薬株式会社）

懇 親 会：3月14日（金）19:15～21:00

1F「松竹梅」

会場周辺図



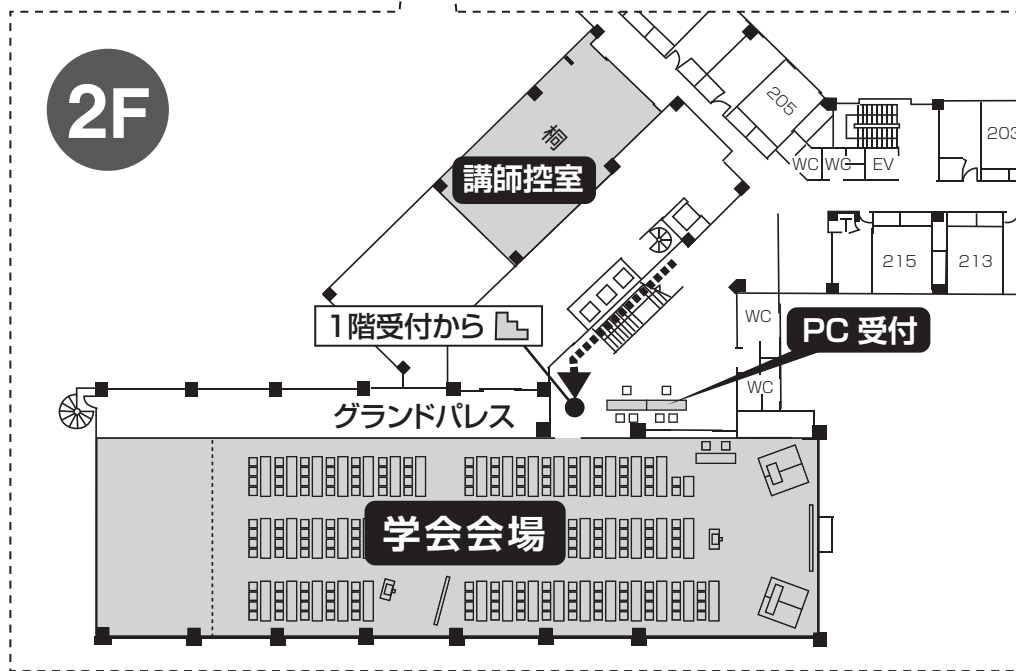
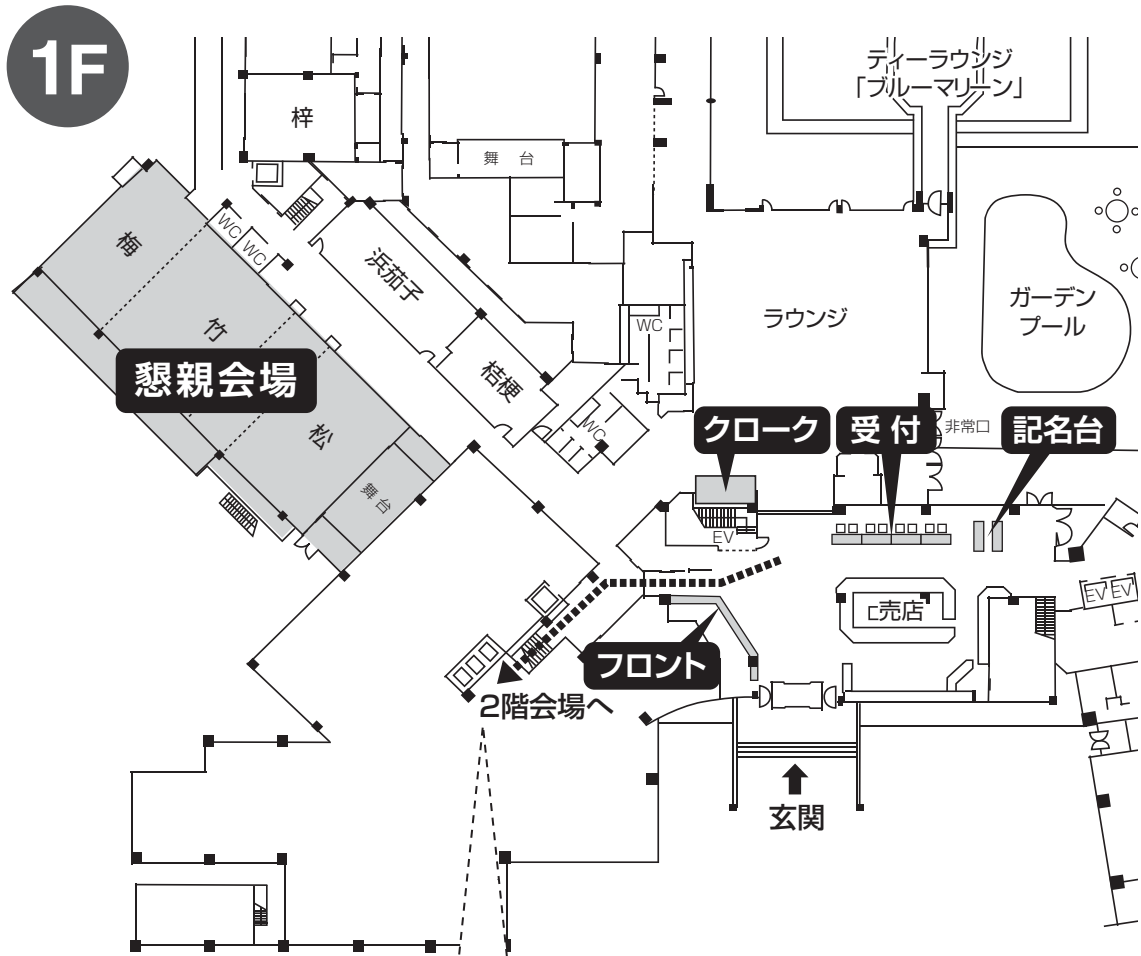
◆ 会場—米子鬼太郎空港・JR 米子駅間にマイクロバスを運行します。

会場と米子鬼太郎空港、JR 米子駅間のマイクロバスの運行を行います。ご利用ください。
運行時間予定表は、ホームページからご覧ください。マイクロバスの便数には限りがございます。

◆ 車でご来館の方へ

皆生グランドホテル天水の無料駐車場をご利用ください。

会場案内図



学会参加者へのお知らせ

I 受付・参加費

当日受付にて参加費と引き換えに領収書兼用の参加証(名札)をお渡しします。
名札に所属・氏名をご記入の上、会場では必ずご着用ください。

- 受付開始時間 3月14日(金) 14:30～
- 参加費 学会 10,000円

II プログラム・抄録集

会員の先生方には事前に送付しておりますので、当日必ずご持参ください。
当日購入の場合は1冊1,000円です(数に限りがあります)。

III 日本産科婦人科学会専門医制度研修出席証明シール・日本産婦人科医会研修参加証

受付でご記帳後、参加証を提示し、お受け取りください。

IV 懇親会

下記の通り、懇親会(無料)を開催いたしますので、皆様お誘いあわせのうえ、ご参加ください。

- 日時：平成26年3月14日(金) 19:15～21:00
- 会場：皆生グランドホテル天水 1F「松竹梅」

V クローク

1階ロビーのクロークをご利用ください。

[クローク開設時間]

- 3月14日(金) 14:30～19:10
- 3月15日(土) 7:30～15:00

発表者へのお知らせ

I 発表方法

本学術集会での発表はすべて PC 発表となっております。

セッション開始30分前までに、会場前の PC 受付にて試写およびデータの受け渡しをお済ませください。

ご発表は、発表時間10分、討論5分、計15分です。円滑な運営のため、時間厳守をお願いいたします。なお、Macintosh をご使用の方、動画ファイルをご使用の方は、PC をお持ち込みください。

II 発表データをお持ち込みの方へ

データは専用の PC に保存させていただきますが、発表が終わり次第、データは消去致します。

ソフトは、Windows 版 PowerPoint 2003/2007/2010 をご使用ください。

パワーポイントの「発表者ツール機能」は使用できません。

フォントは OS 標準のもののみご使用ください。

画面の解像度は、XGA (1024 × 768) をお願いいたします。

CD-R (RW 不可) への書き込みは ISO9660 方式をお使いください。パケット方式では、会場の PC で読み込めない恐れがあります。

III ノート PC 本体をお持ち込みの方へ

バックアップとして、必ずメディアもご持参ください。

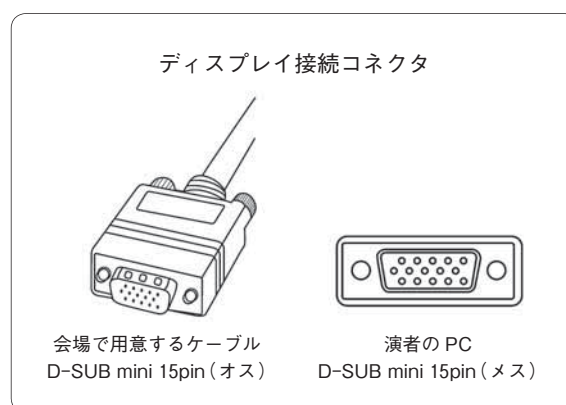
画面の解像度は、XGA (1024 × 768) をお願いいたします。

PC 受付の液晶モニターに接続し、映像の出力チェックを行ってください。PC の機種や OS によって、出力設定方法が異なりますのでご注意ください。

プロジェクターとの接続ケーブルは、Dsub-15ピンです。PC によっては専用のコネクタが必要になりますので、必ずお持ちください。くれぐれもご注意ください。スクリーンセーバー、省電力設定は事前に解除願います。

コンセント用電源アダプタを必ずご持参ください。内臓バッテリー駆動では、ご発表中に映像が切れる恐れがあります。

ご発表の15分前には会場左前方の「次演者席」に着席し、待機しててください。



座長へのお知らせ

座長の方は、担当セッションの15分前に、会場右前方の「次座長席」にご着席ください。発表時間、質疑応答時間を厳守し、円滑な運営にご協力をお願いいたします。

日 程 表

第1日目 平成26年 **3月14日** 金

第2日目 平成26年 **3月15日** 土

8:00		8:00～8:50 モーニングセミナー 座長：杉山 徹(岩手医科大学医学部産婦人科学 教授) 講師：Professor Russell J. Schilder (Department of Medical Oncology, Thomas Jefferson University) 共催：プリストル・マイヤーズ株式会社
9:00		9:00～10:00 セッション 3 [8～11] 座長：織田 克利(東京大学)
10:00		10:00～10:45 セッション 4 [12～14] 座長：嵯峨 泰(自治医科大学)
11:00		10:45～11:45 スポンサード・シンポジウム [S-1～S-4] 座長：京 哲(金沢大学大学院医学系研究科産科婦人科学 臨床教授) 共催：日本化薬株式会社
12:00		12:00～12:50 ランチョンセミナー 座長：紀川 純三(松江市立病院 院長) 講師：佐谷 秀行(慶應義塾大学医学部 先端医学研究所 遺伝子制御研究部門 教授) 共催：中外製薬株式会社
13:00		13:00～14:00 セッション 5 [15～18] 座長：田代 浩徳(熊本大学)
14:00		14:00～15:00 セッション 6 [19～22] 座長：寺井 義人(大阪医科大学)
14:30	14:30～ 受付開始	
15:00		
16:00	15:30～16:20 世話人会 (1F 会議室 金波)	
	16:20～16:30 開会の辞	
17:00	16:30～17:30 セッション 1 [1～4] 座長：板持 広明(鳥取大学)	
18:00	17:30～18:15 セッション 2 [5～7] 座長：高野 政志(防衛医科大学校)	
19:00	18:15～19:05 イブニングセミナー 座長：八重樫 伸生(東北大学大学院医学系研究科 産科学婦人科学分野 教授) 講師：勝俣 範之(日本医科大学武蔵小杉病院 腫瘍内科 教授) 共催：グラクソ・スミスクライン株式会社	
20:00	19:15～21:00 懇親会 (1F 松竹梅)	
21:00		

プログラム

第1日目 3月14日(金)

開会の辞 16:20～16:30 紀川 純三(松江市立病院 院長)

セッション1 16:30～17:30

座長: 板持 広明(鳥取大学)

1 JAK/STAT シグナル伝達阻害蛋白 SOCS-1 による卵巣癌細胞株増殖抑制機序の解明

○中川 慧¹⁾²⁾、世良田 聡²⁾、平松 宏祐¹⁾²⁾、清原 裕美子¹⁾、森本 晶子¹⁾²⁾、松崎 慎哉¹⁾、高田 友美¹⁾、小林 栄仁¹⁾、木村 敏啓¹⁾、上田 豊¹⁾、吉野 潔¹⁾、藤田 征巳¹⁾、藤本 穰²⁾、仲 哲治²⁾、木村 正¹⁾

1)大阪大学医学部 産婦人科学教室、2)医薬基盤研究所 免疫シグナルプロジェクト

2 卵巣癌における CD24 と癌細胞浸潤能と薬剤耐性能との関連について

○芦原 敬允、寺井 義人、川口 浩史、中村 路彦、中村 起代子、藤原 聡枝、田中 智人、田中 良道、佐々木 浩、恒遠 啓示、田辺 晃子、金村 昌徳、大道 正英

大阪医科大学 産婦人科

3 卵巣癌細胞スフェロイドモデルにおける低酸素領域の形成と TX-402 の効果の検討

○鈴木 紀子¹⁾、池下 幸恵²⁾、形部 智世²⁾、大西 健³⁾、永澤 秀子²⁾、森重 健一郎¹⁾

1)岐阜大学大学院 医学系研究科 産科婦人科学、2)岐阜薬科大学 薬化学、

3)茨城県立医療大学保健医療学部 生物学

4 卵巣癌において EpCAM は抗アポトーシス作用を介して抗癌剤治療抵抗性に 関与している

○田山 親吾、本原 剛志、Narantuya Dashdemberel、Francisca Tjhay、高石 清美、坂口 勲、田代 浩徳、片渕 秀隆

熊本大学大学院生命科学研究部 産科婦人科学分野

セッション2 17:30～18:15

座長: 高野 政志(防衛医科大学校)

5 再発卵巣明細胞腺癌に対する temsirolimus と trabectedin 併用療法の効果

○加藤 顕人¹⁾、佐々木 直樹¹⁾、高野 政志¹⁾、池田 悠至²⁾、工藤 一弥³⁾、喜多 恒和⁴⁾、澁谷 剛志¹⁾、松浦 寛子¹⁾、曾山 浩明¹⁾、青山 真¹⁾、宮本 守員¹⁾、加藤 雅史¹⁾、後藤 友子¹⁾、古谷 健一¹⁾、菊池 義公⁵⁾

1)防衛医科大学校病院 産科婦人科、2)東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科/女性外科、

3)西埼玉中央病院 産婦人科、4)奈良県立奈良病院 産婦人科、

5)大木記念女性のための菊池がんクリニック 婦人科

6 再発子宮平滑筋肉腫に対するベバシズマブとテモゾロミド併用療法の治療効果

○石橋 弘樹¹⁾、佐々木 直樹¹⁾、澁谷 剛志¹⁾、松浦 寛子¹⁾、曾山 浩明¹⁾、青山 真¹⁾、
宮本 守員¹⁾、加藤 雅史¹⁾、後藤 友子¹⁾、高野 政志¹⁾、池田 悠至²⁾、工藤 一弥³⁾、
喜多 恒和⁴⁾、古谷 健一¹⁾、菊池 義公⁵⁾

1) 防衛医科大学校 産婦人科、2) 埼玉医大国際医療センター、3) 西埼玉中央病院、4) 奈良県立奈良病院、
5) 大木記念女性のための菊池がんクリニック

7 Taxane 系化学療法を施行した子宮体癌症例の予後因子と免疫組織化学的検討

○伊東 史学¹⁾、古川 直人¹⁾、森岡 佐知子¹⁾、棚瀬 康仁¹⁾、金山 清二¹⁾、春田 祥二¹⁾、
川口 龍二¹⁾、吉田 昭三¹⁾、大井 豪一¹⁾、小林 浩¹⁾、中井 登紀子²⁾、大林 千穂²⁾

1) 奈良県立医科大学産科婦人科学教室、2) 奈良県立医科大学病理診断学講座

イブニングセミナー 18:15～19:05

共催：グラクソ・スミスクライン株式会社

座長：八重樫 伸生（東北大学大学院医学系研究科 産科学婦人科学分野 教授）

婦人科がんの分子標的治療

勝俣 範之 日本医科大学武蔵小杉病院 腫瘍内科 教授

懇親会 19:15～21:00

(1F 松竹梅)

第2日目 3月15日(土)

モーニングセミナー 8:00~8:50

共催：プリストル・マイヤーズ株式会社

座長：杉山 徹(岩手医科大学医学部産婦人科学 教授)

Molecular Targeted Therapy in Ovarian Cancer

Professor Russell J. Schilder Department of Medical Oncology, Thomas Jefferson University

セッション3 9:00~10:00

座長：織田 克利(東京大学)

8 ユビキチンリガーゼ FBXW7の上皮性卵巣腫瘍における悪性形質獲得機序についての検討

○北出 尚子¹⁾、小野山 一郎¹⁾、八木 裕史¹⁾、山根 敬子¹⁾、浅野間 和夫¹⁾、恒松 良祐¹⁾、園田 顕三¹⁾、小林 裕明¹⁾、秦 健一郎²⁾、加藤 聖子¹⁾

1)九州大学 産科婦人科、2)国立成育医療研究センター研究所 周産期病態研究部

9 卵巣明細胞腺癌におけるPI3K/mTOR同時阻害剤DS-7423によるTP53標的遺伝子の活性化とアポトーシス誘導

○樫山 智子¹⁾、織田 克利¹⁾、稲葉 可奈子¹⁾、牧井 千波¹⁾、池田 悠至¹⁾、塩瀬 能伸²⁾、廣田 泰秀²⁾、栗川 怜子¹⁾、福田 友彦¹⁾、宮坂 亜希¹⁾、平池 修¹⁾、川名 敬¹⁾、矢野 哲³⁾、大須賀 穰¹⁾、藤井 知行¹⁾

1)東京大学医学部 産科婦人科、2)第一三共製薬株式会社、3)国立国際医療研究センター

10 卵巣癌の進展におけるGEPoncogenes($G\alpha_{12}$ 、 $G\alpha_{13}$)の役割

○八木 裕史、園田 顕三、小林 裕明、加藤 聖子

九州大学 産科婦人科

11 次世代シーケンサーを用いた日本人卵巣がん治療関連遺伝子異常プロファイリング

○竹中 将貴¹⁾²⁾、矢内原 臨¹⁾、河野 隆志²⁾、岡本 愛光¹⁾

1)東京慈恵会医科大学 産婦人科、2)国立がん研究センター研究所 ゲノム生物学研究分野

12 進行／再発卵巣がんにおける HLA-A 拘束性腫瘍抗原および腫瘍血管新生因子 VEGF レセプター抗原ペプチドを用いたペプチドワクチン療法

○竹内 聡¹⁾、庄子 忠宏¹⁾、利部 正裕¹⁾、本田 達也¹⁾、小見 英夫¹⁾、永沢 崇幸¹⁾、高田 杏奈¹⁾、池田 真妃¹⁾、三浦 雄吉¹⁾、三浦 史晴¹⁾、菅 安寿子¹⁾、二瓶 哲²⁾、佐々木 卓也²⁾、佐藤 淳也²⁾、杉山 徹¹⁾

1) 岩手医科大学 産婦人科、2) 岩手医科大学医学部附属病院 薬剤部

13 18型 HPV の E6/E7 を標的とした短ヘアピン型 RNA 搭載2型アデノ随伴ウイルスベクターの子宮頸がん細胞に対する効果

○嵯峨 泰、佐藤 尚人、竹井 裕二、町田 静生、種市 明代、高橋 寿々代、高橋 詳史、小柳 貴裕、藤原 寛行、鈴木 光明

自治医科大学医学部

14 子宮頸がんに対するウイルス療法の基礎検討

○利部 正裕¹⁾、三浦 雄吉¹⁾、齋藤 達憲¹⁾、竹下 亮輔¹⁾、吉野 直人²⁾、杉山 徹¹⁾

1) 岩手医科大学医学部 産婦人科学講座、2) 岩手医科大学 微生物学講座感染症・免疫学分野

S-1 低酸素環境下で発現が変動する microRNA の網羅的解析を通じた卵巣癌腹膜播種抑制の分子標的治療の探索

○木瀬 康人、澤田 健二郎、中村 幸司、馬淵 誠士、木村 正

大阪大学 産科学婦人科学

S-2 Lipocalin2 は卵巣明細胞腺癌細胞の浸潤能を促進し、酸化ストレス耐性を高める

○山田 靖、宮本 強、小原 久典、浅香 亮一、安藤 大史、石川 香織、

David Hamisi Mvunta、塩沢 丹里

信州大学 医学部 産科婦人科学講座

S-3 卵巣チョコレート嚢胞の in vitro 癌化モデルの作成と癌化経路の解析

○京 哲¹⁾、保野 由紀子¹⁾、宮川 純奈¹⁾、中村 充宏¹⁾、水本 泰成¹⁾、高倉 正博¹⁾、清野 透²⁾、藤原 浩¹⁾

1) 金沢大学大学院 医学系研究科 産婦人科、2) 国立がんセンター研究所 ウイルス部

S-4 卵巣癌腹膜播種におけるフラクタルカイン(CX3CL1-CX3CR1)システムの分子病理学的役割の検討

○谷崎 優子¹⁾、小林 彩¹⁾、東嶋 左緒里¹⁾、石田 裕子²⁾、木村 章彦²⁾、野坂 みずほ²⁾、八幡 環¹⁾、溝口 美佳¹⁾、近藤 稔和²⁾、井篁 一彦¹⁾

1)和歌山県立医科大学 産科婦人科学教室、2)和歌山県立医科大学 法医学教室

ランチョンセミナー 12:00～12:50

共催：中外製薬株式会社

座長：紀川 純三(松江市立病院 院長)

がん幹細胞を標的とした治療戦略の開発

佐谷 秀行 慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 遺伝子制御研究部門 教授

セッション5 13:00～14:00

座長：田代 浩徳(熊本大学)

15 子宮体部漿液性腺癌に対する miR-101 を用いた分子標的治療の可能性

○鈴木 史彦¹⁾、永瀬 智¹⁾、佐藤 いずみ¹⁾、宇都宮 裕貴¹⁾、新倉 仁¹⁾、渡部 洋²⁾、笹野 公伸³⁾、八重樫 伸生¹⁾

1)東北大学医学部 産婦人科、2)東北大学病院 臨床研究推進センター、3)東北大学医学部 病理診断学

16 子宮体癌における Rap1, Rap1GAP の発現と運動・浸潤能の制御機構

○玉手 雅人¹⁾、田中 綾一¹⁾、幅田 周太郎¹⁾、恐神 博行¹⁾、杉尾 明香¹⁾、松浦 基樹¹⁾、鈴木 美和¹⁾、岩崎 雅宏¹⁾、鈴木 孝浩²⁾、齋藤 豪¹⁾

1)札幌医科大学 産婦人科学講座、2)時計台記念病院 女性総合診療センター

17 MMP2 を介した子宮体癌の浸潤について ～ BAG3 と micro RNA の関連を検討する～

○幅田 周太郎、岩崎 雅宏、杉尾 明香、玉手 雅人、恐神 博行、鈴木 美和、田中 綾一、齋藤 豪

札幌医科大学 産婦人科学講座

18 miR-31 は子宮体癌において癌遺伝子として機能する。

○三田村 卓¹⁾、渡利 英道¹⁾、王 磊³⁾、菅野 宏美²⁾、北川 真紀子¹⁾、Mohamed K Hassan¹⁾、木村 太一⁴⁾、谷野 美智枝²⁾、西原 広史²⁾³⁾、田中 伸哉²⁾³⁾、櫻木 範明¹⁾

1)北海道大学病院 産婦人科、2)北海道大学大学院医学研究科 腫瘍病理学分野、3)北海道大学大学院医学研究科 探索病理学講座、4)北海道大学大学院医学研究科 医学教育推進センター

19 Potential role of LMP2/1bi as negative regulator defines new targets for uterine leiomyosarcoma therapy

○林 琢磨¹⁾、堀内 晶子²⁾、塩沢 丹里³⁾、石河 修⁴⁾、八重樫 伸生⁵⁾、利根川 進⁶⁾、小西 郁生⁷⁾

1) 信州大学医学部 免疫制御、2) ほりうちレディースクリニック、3) 信州大学医学部 産科婦人科、
4) 大阪市立大学医学部 産科婦人科、5) 東北大学医学部 産科婦人科、
6) マサチューセッツ工科大学 ピコア研究所、7) 京都大学医学部 産科婦人科

20 子宮頸癌における細胞極性制御因子 atypical protein kinase C の役割解明

○水島 大一¹⁾、秋本 和憲²⁾⁷⁾、長嶋 洋治³⁾、時長 亜弥¹⁾、浅野 涼子¹⁾、最上 多恵¹⁾、佐藤 美紀子¹⁾、宮城 悦子¹⁾、中山 裕樹⁴⁾、稲山 嘉明⁵⁾、大橋 健一⁶⁾、青木 一郎³⁾、大野 茂男²⁾、平原 史樹¹⁾

1) 横浜市立大学医学部 産婦人科、2) 横浜市立大学医学部 分子細胞生物学、
3) 横浜市立大学医学部 分子病理学、4) 神奈川県立がんセンター婦人科、5) 横浜市立大学附属病院 病理部、
6) 横浜市立大学医学部 病態病理学、7) 東京理科大学 薬学部 分子医科学

21 転写因子 HOXD9 の子宮頸癌での発現検討と機能解析

○岩田 卓¹⁾、田中 京子¹⁾、森定 徹¹⁾、杉山 重里¹⁾、西尾 浩¹⁾、平尾 薫丸¹⁾、塚崎 克己¹⁾、守井 賢二²⁾、谷口 智憲²⁾、青木 大輔¹⁾

1) 慶應義塾大学医学部産婦人科学教室、2) 慶應義塾大学医学部先端医科学研究所細胞情報部門

22 子宮頸癌における CD24 の発現意義

○田中 智人、寺井 義人、芦原 敬允、川口 浩史、前田 和也、劉 昌恵、中村 路彦、高井 雅聡、藤原 聡枝、田中 良道、恒遠 啓示、佐々木 浩、金村 昌徳、田辺 晃子、大道 正英

大阪医科大学 産婦人科

抄 録

がん幹細胞を標的とした治療戦略の開発

佐谷 秀行

慶應義塾大学先端医科学研究所

がん組織は、少数の自己複製能を持ち半永久的に子孫の細胞を作り続けることのできる細胞（がん幹細胞）と、最終的には分化や老化を起して増殖能を失う大多数の細胞（非がん幹細胞）の二群から構成されており、正常の組織幹細胞と前駆細胞に類似した階層性構造を持つことががん組織にも存在することが明らかになりつつある。これらのがん幹細胞と呼ばれる細胞群は、既存の抗がん剤や放射線治療に抵抗性を示すことが分かってきており、これらの細胞を破壊することが根治を目指すためには必須である。

私達は、上皮性腫瘍のがん幹細胞のマーカーとして注目されている CD44 のバリエーションアイソフォーム (CD44v) が、細胞膜においてシスチンのトランスポーターである xCT と結合し、グルタチオンの生成を促進することでがん細胞の活性酸素種の蓄積を抑制し酸化ストレスへの抵抗性を高めていることを見出した (Cancer Cell 2011)。更に、xCT 阻害剤であるスルファサラジンは、CD44v を発現した幹細胞様腫瘍細胞特異的に細胞死を誘導し、分子標的薬や抗がん剤との併用が腫瘍縮小に極めて有効であることが分かった (Cancer Res 2013)。これらの結果に基づき、スルファサラジンをを用いた医師主導臨床試験を開始したので、その概要を報告する。

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

低酸素環境下で発現が変動する microRNA の網羅的解析を通じた
卵巣癌腹膜播種抑制の分子標的治療の探索

○木瀬 康人、澤田 健二郎、中村 幸司、馬淵 誠士、木村 正
大阪大学 産科学婦人科学

【目的】 卵巣癌が腹膜播種進展する過程では、腹腔内を浮遊する癌細胞は低酸素に曝されるが、癌細胞はこの環境へ応答することでさらに播種浸潤が増悪する。低酸素刺激に伴う癌細胞の形質転換に microRNA が関与していると考え、網羅的解析を通じて候補 microRNA を抽出し、その分子標的治療の可能性を検討した。

【方法】 1% 酸素下に培養した卵巣癌細胞株より RNA を抽出し、microRNA array 解析で低酸素刺激にて発現変動する microRNA を見出し、低酸素で発現が低下する miR-199a-3p を抽出した。In silico 解析により miR-199a-3p の標的遺伝子として MET に着目した。卵巣癌臨床検体と細胞株での miR-199a-3p と MET 発現の相関について RT-qPCR、免疫組織化学、Western blot で検討した。miR-199a-3p を細胞株に強制発現させ、その増殖能、接着能、浸潤能に与える影響および MET の下流シグナルに与える影響を Western blot で検討した。miR-199a 安定発現卵巣癌細胞株による腹膜播種モデルマウスにて、miR-199a 導入が播種形成に与える影響を検討した。

【結果】 卵巣癌細胞株のみならず組織検体においても miR-199a-3p と MET は逆相関の発現を示した。miR-199a-3p の卵巣癌細胞株への導入はその増殖能、接着能、浸潤能を有意に抑制し、それらの抑制は MET 強制導入によって解除された。In vivo では miR-199a 安定発現株では control 株と比べて著明に播種病変が抑制された。

【結論】 低酸素刺激で発現低下を示す miR-199a-3p は、c-Met の発現抑制を通じて in vitro および in vivo において卵巣癌の進展を強力に制御し、新たな治療標的の可能性を提示した。

卵巣チョコレート嚢胞の in vitro 癌化モデルの作成と癌化経路の解析

○京 哲¹⁾、保野 由紀子¹⁾、宮川 純奈¹⁾、中村 充宏¹⁾、水本 泰成¹⁾、
高倉 正博¹⁾、清野 透²⁾、藤原 浩¹⁾

1) 金沢大学大学院 医学系研究科 産婦人科、2) 国立がんセンター研究所 ウイルス部

【目的】 卵巣チョコレート嚢胞の癌化モデルを作成し、癌化経路の一端を解明することを目的とした。

【方法】 内膜症より発生する卵巣がんの遺伝子異常の解析結果に基づき、卵巣チョコレート嚢胞から不死化した上皮細胞に様々な genetic factor を導入し、軟寒天培地上でのコロニーの形成、ヌードマウスの造腫瘍能を確認した。また、子宮内膜症を合併する卵巣癌症例の免疫組織染色、遺伝子増幅解析、変異解析を行い、子宮内膜症および併存する癌部分における各因子の相違を解析した。

【結果】 臨床検体による変異解析の結果、内膜症合併卵巣癌の ARID1A 遺伝子変異と p53 遺伝子変異はほぼ完全に排他的であり、既に報告されている ARID1A の共役因子としての p53 の役割を考慮するとこれらは同一のステップにあるものと判断し、不死化細胞に dominant negative p53 (DN-p53) を導入した。さらに多くの癌で少なくとも一つ以上の異常が検出される MAPK pathway を別のステップと仮定して活性化型 KRAS 遺伝子を導入した。このベース細胞はコロニー形成、ヌードマウスの造腫瘍能とも認めなかった。次いで Myc あるいは PI3K-pathway に着目し、c-myc あるいは PI3CA/phospho-Akt を強制発現したところ、いずれにも軟寒天培地上でコロニーの形成とマウス造腫瘍能を認めた。myc の上流にあり myc 発現を誘導する bcl-2 の過剰発現も同様の形質を誘導し得た。また、子宮内膜症合併卵巣癌では内膜症部分に対して癌部分で p53、c-myc の遺伝子増幅ならびに過剰発現を確認した。

【結論】 子宮内膜症性卵巣嚢胞から発生する癌化には p53 の不活化、KRAS 遺伝子活性化の 2 hit に加え、3rd step として c-myc の活性化が必要であることが示唆された。bcl2、PI3CA、phospho-Akt の関与については、これらの下流でいずれも最終的に myc が活性化されており、myc 経路に集約される可能性が示唆された。内膜症からの癌化の経路として以上の 3 major step の存在を確認し得た。

卵巣癌腹膜播種におけるフラクタルカイン(CX3CL1-CX3CR1)システムの分子病理学的役割の検討

○谷崎 優子¹⁾、小林 彩¹⁾、東嶋 左緒里¹⁾、石田 裕子²⁾、木村 章彦²⁾、野坂 みずほ²⁾、八幡 環¹⁾、溝口 美佳¹⁾、近藤 稔和²⁾、井篁 一彦¹⁾
 1)和歌山県立医科大学 産科婦人科学教室、2)和歌山県立医科大学 法医学教室

【目的】 近年、癌微小環境におけるケモカインシステムの関与が明らかになってきた。今回、ケモカインの一つであるフラクタルカイン(CX3CL1)およびそのレセプター(CX3CR1)に着目し、卵巣癌進展におけるCX3CL1-CX3CR1システムの分子病理学的役割を検討した。

【方法】

- (1) マウス卵巣癌細胞株ID8細胞のCX3CL1, CX3CR1の発現を Real Time RT-PCR 法、FACS、免疫組織染色を行い検討した。次に培養液中にCX3CL1を添加し、ID8細胞の増殖能、遊走能を検討した。
- (2) C57Bl/6 マウス(WT)およびCX3CR1^{-/-}マウスにID8細胞(5 × 10⁶個/マウス)を腹腔内移植し、腫瘍形成および生存期間を比較した。また採取した腫瘍組織の免疫組織学的検討を行った。

【成績】

- (1) ID8細胞においてCX3CL1, CX3CR1の mRNA およびタンパク発現を認めた。CX3CL1添加によりID8細胞の遊走能は亢進したが(P < 0.001)、増殖能に差は認めなかった。
- (2) ID8細胞をWT およびCX3CR1^{-/-}マウスに腹腔内移植し、Day84に開腹したところ、CX3CR1^{-/-}マウスでは腫瘍形成は有意に減少していた(平均; 48 ± 8.0個 vs. 83 ± 4.7個、P=0.005)。また、CX3CR1^{-/-}マウスの生存期間はWTマウスに比べて有意に延長した(中央値; 100日 vs. 86日、P=0.024)。腹水細胞の蛍光抗体二重染色法では、WTでCX3CR1⁺マクロファージが有意に増加していた。腫瘍組織の免疫染色では、CX3CR1^{-/-}マウスにおいて腫瘍内に浸潤するマクロファージと線維芽細胞の減少を認めた。また、CX3CR1^{-/-}マウスではMatrix metalloproteinase (MMP)-2, TGF-β産生細胞の減少を認めた。

【結論】 癌微小環境内において、腫瘍由来のCX3CL1がCX3CR1⁺マクロファージの動員に関与し、浸潤したマクロファージはTumor-associated macrophage (TAM)としてMMP-2やTGF-βを産生し、卵巣癌進展に有利な環境を作りだしていることが示唆された。つまり、卵巣癌治療においてCX3CL1-CX3CR1システムが新たな分子標的となる可能性が示唆された。

JAK/STAT シグナル伝達阻害蛋白 SOCS-1 による 卵巣癌細胞株増殖抑制機序の解明

○中川 慧¹⁾²⁾、世良田 聡²⁾、平松 宏祐¹⁾²⁾、清原 裕美子¹⁾、森本 晶子¹⁾²⁾、
松崎 慎哉¹⁾、高田 友美¹⁾、小林 栄仁¹⁾、木村 敏啓¹⁾、上田 豊¹⁾、吉野 潔¹⁾、
藤田 征巳¹⁾、藤本 穰²⁾、仲 哲治²⁾、木村 正¹⁾

1)大阪大学医学部 産婦人科学教室、2)医薬基盤研究所 免疫シグナルプロジェクト

【目的】 JAK/STAT シグナル伝達経路の恒常的な活性化は様々な悪性腫瘍において検出されており、腫瘍の増殖促進や薬剤耐性との深い関与が明らかにされている。SOCS (suppressor of cytokine signaling)-1は JAK/STAT シグナル伝達経路のネガティブフィードバック作用を持つ分子としてクローニングされたが、卵巣癌における役割は十分に解析されていない。そこで、SOCS-1を卵巣癌細胞に強制発現させ、JAK/STAT シグナル伝達経路と卵巣癌細胞の増殖の関係、および SOCS-1の卵巣癌細胞に対する増殖抑制効果を解析することを目的とした。

【方法】 卵巣癌細胞株10種類(明細胞腺癌5種類、漿液性腺癌4種類、粘液性腺癌1種類)を用いた。それぞれに対して①アデノウイルスベクターを介した SOCS-1 導入による増殖評価 ②JAK/STAT をはじめとしたシグナル伝達の解析を行った。それらの結果が特徴的な細胞株を選択し、アポトーシス関連タンパクを用いた細胞死および細胞周期の評価を行った。

【成績】 10種類中8株(明細胞腺癌4種類、漿液性腺癌3種類、粘液性腺癌1種類)で IL-6 の高産生と STAT3 の恒常的なリン酸化を認め JAK/STAT 経路の活性化が確認された。明細胞腺癌株 OVI5E、漿液性腺癌株 SKOV3 では SOCS-1 の導入によって、control と比較して約 20% まで細胞増殖が抑制され、投与したウイルス濃度依存性に STAT3 のリン酸化が消失した。粘液性腺癌細胞株 MCAS では JAK/STAT 経路の活性化が確認されたが、SOCS-1 による細胞増殖は 60% 程度までの抑制に留まった。一方 JAK/STAT 経路の活性化がほとんどない漿液性腺癌株 A2780 でも SOCS-1 によって細胞増殖が control の 20% まで抑制された。

【結論】 卵巣癌細胞株の多くで STAT3 の恒常的活性化が検出された。SOCS-1 の強制発現は、JAK/STAT シグナル伝達経路を抑制して in vitro で抗腫瘍効果を発揮していると考えられるが、JAK/STAT 非依存的なシグナル伝達経路が存在することも明らかになり現在詳細に解析を進めている。

○田中 智人、寺井 義人、芦原 敬允、川口 浩史、前田 和也、劉 昌恵、
中村 路彦、高井 雅聡、藤原 聡枝、田中 良道、恒遠 啓示、佐々木 浩、
金村 昌徳、田辺 晃子、大道 正英
大阪医科大学 産婦人科

【目的】 子宮頸癌の治療には、外科的切除および放射線治療が行われているが、依然予後は不良であり、術前あるいは術後の補助療法等の選択にかかわる適切な予後因子や、新規分子標的薬などの新たな治療を見出すことが重要である。CD24は GPI 結合型シアロ糖タンパクで細胞間接着や細胞分化に関わる膜蛋白で、リンパ球や上皮細胞、神経細胞の前駆細胞に発現し、これらの成熟に重要な役割を担っていると考えられている。しかし近年、膝癌、脳腫瘍、肺癌、肝細胞癌、卵巣癌や乳癌など多種の癌種にも発現していることがわかり、予後との関連も示唆されているが、子宮頸癌においてはその発現意義や機能について未だ明らかになっていない。そこで今回子宮頸癌における CD24 の発現意義と機能について検討した。

【対象】 2002年より2012年4月までに当科で手術を施行した子宮頸癌 I～II 期の症例において解析可能な 116 例 (I 期 89 例、II 期 27 例、扁平上皮癌 76 例、腺癌 40 例) を対象とした。また CD24 の特性について子宮頸部扁平上皮癌株 CasKi を用い基礎的に検討した。

【方法】 病理標本から tissue microarray を作成し CD24 の免疫染色を行い組織型、進行期、生存率、リンパ節転移の有無、リンパ脈管侵襲の有無との関連を解析した。また、CasKi に CD24 を過剰発現させ浸潤能を invasion assay にて比較した。

【結果】 CD24 陽性群は陰性群と比較すると進行例が多く (52% vs 15%, $p=0.0004$)、リンパ脈管侵襲 (64% vs 23%, $p=0.01$) およびリンパ節転移 (32% vs 14%, $p=0.04$) の割合が有意に高かった。また生存曲線は CD24 陽性群では陰性群に比べ有意に予後が悪かった。一方、基礎的検討においては CasKi に CD24 を過剰発現させると浸潤能の増大がみられた。

【結論】 子宮頸癌において CD24 は浸潤、転移に関わる因子である事が明らかとなり、子宮頸癌における新たな治療ターゲットとなり得る事が示唆された。

協賛企業一覧

【イブニングセミナー共催】

グラクソ・スミスクライン株式会社

【モーニングセミナー共催】

ブリストル・マイヤーズ株式会社

【ランチョンセミナー共催】

中外製薬株式会社

【シンポジウム共催】

日本化薬株式会社

【広告企業】

科研製薬株式会社

グラクソ・スミスクライン株式会社

第一三共株式会社

武田薬品工業株式会社

中外製薬株式会社

日本イーライリリー株式会社

日本化薬株式会社

ブリストル・マイヤーズ株式会社

ヤンセンファーマ株式会社

公益財団法人とっとりコンベンションビューロー

本学術大会の開催にあたり、協賛いただきました各社に深謝いたします。

第13回日本婦人科がん分子標的研究会

会長 紀川 純三

第13回日本婦人科がん分子標的研究会
学術集会

会 長：紀川 純三 松江市立病院 院長

事務局：鳥取大学医学部附属病院 がんセンター
〒683-8504 鳥取県米子市西町36-1
TEL：0859-38-6292 FAX：0859-38-6293
E-mail：gan-center@med.tottori-u.ac.jp

出 版：（株）セカンド
 株式会社セカンド
学会レポート <http://www.secand.jp/>
〒862-0950 熊本市中央区水前寺4-39-11 ヤマウチビル1F
TEL：096-382-7793 FAX：096-386-2025

第13回日本婦人科がん分子標的研究会学術集会
事務局

鳥取大学医学部附属病院 がんセンター

〒683-8504 米子市西町36-1

TEL: 0859-38-6292

FAX: 0859-38-6293

E-mail: gan-center@med.tottori-u.ac.jp