
卵巣癌の発癌に関与する遺伝子の同定

(研究課題番号 09671657)

平成9年度科学研究費補助金
(基盤研究(C)(2))

研究成果報告書

平成12年2月

研究代表者 石川 睦 男

旭川医科大学医学部教授

研究目的

1981年以降、癌は日本人の死因の第一位を占め、年間20万人以上の方が犠牲になっている。婦人科腫瘍の中ではとりわけ卵巣癌は早期診断、早期治療が最も困難な疾患であり、その治療に苦慮することもしばしばである。卵巣癌は年々増加の傾向をたどっており、卵巣癌による死亡は1950年には人口10万人に対する訂正死亡率が0.8であったのに対して近年では2.7と3倍以上の増加をしめしている。さらに子宮体癌においても進行期の進んだ症例や再発例においては未だに有効な治療手段をもちあわせていないのが現状である。手術、化学療法、放射線療法、免疫療法などを用いた集学的治療を行っても進行癌、再発癌の治療成績の著明な改善は認められていない。実際に過去10年間においてもCDDP, CPT-11, Taxolといった新規の抗癌剤が開発されても、III,IV期の進行癌症例の5年生存率は未だに40%に満たない。一方、近年の分子生物学の進歩により一般的に発癌に関与する癌遺伝子、癌抑制遺伝子はヒトにおいては50種類以上存在すると推定されている。しかし、現在までに発見された癌の発生に関与している遺伝子はわずかであり、とりわけ婦人科癌については全く検討されていないのが現状である。婦人科癌の発癌機構を詳細に検討することは、発想の全く異なる新規の抗癌剤の開発や早期発見など従来とは全く異なる有効な治療法を開発する上で重要と思われる。そこで本研究では婦人科癌の発癌に関与するような遺伝子の解析と発癌に関与するような新規の遺伝子の同定、単離を行うことを目的とする。

研究組織

研究代表者

石川 睦男 (旭川医科大学医学部産婦人科学講座・教授)

研究分担者

林 博章 (旭川医科大学医学部産婦人科学講座・講師)

柳沼 裕二 (旭川医科大学医学部産婦人科学講座・助手)

研究経費

平成 9 年度	1,000	千円
平成 10 年度	1,100	千円
平成 11 年度	1,000	千円

研究発表

(1) 学会雑誌等

1. Yuji Yaginuma, Hiroaki Hayashi, Kiitirou Kawai, Toshiyuki Kurakane, Yuji Saitoh, Sinitsu Kitamura, Kazuo Sengoku and Mutsuo Ishikawa. Analysis of the Rb Gene and Cyclin-Dependent Kinase4 Inhibitor Genes (p16^{INK4} and p15^{INK4B}) in Human Ovarian Carcinoma Cell Lines. *Experimental Cell Research*. 233(2):233-239,1997.
2. Y.Yaginuma, K.Nishiwaki, S.Kitamura, H.Hayashi, K.Sengoku, and M.Ishikawa. Relaxation of Insulin-Like Growth Factor-II Gene Imprinting in Human Gynecologic Tumors. *Oncology*.54:502-507,1997.
3. 柳沼 裕二、石川 睦男 p53遺伝子を用いた遺伝子治療 *Oncology & Chemotherapy*.13(4):261-264,1997.
4. Nishiwaki K., Niikawa N., and Ishikawa.M. Polymorphic and tissue-specific imprinting of the human Wilms tumor gene. *Japanese Journal of Human Genetics*.42(1):205-211,1997.
5. Toshinobu Miyamoto, Yoshihiro Jinno, Kiyonori Miura, Kazuo Sengoku, Hidenobu Soejima, Kankatsu Yun, Yuji Yaginuma, Norio Niikawa, and Mutsuo Ishikwa. A SacII polymorphism in the human ASCL2 (HASH2) gene region. *J Hum Genet*. 43:69-70,1998.

6. K.Kawai, Y.Yaginuma, H.Tsuruoka, M.Griffin, H.Hayashi, and M.Ishikawa. Telomerase Activity and Human Papillomavirus (HPV) Infection in Human Uterine Cervical Cancers and Crvical Cancer. *Eur. J.Cancer.* 34(13):2082-2086,1998.

7. 林 博章、柳沼 裕二、石川 睦男 卵巣癌の新しい視点 産婦人科の世界 50(12) : 985-991、1998

8. 林 博章、柳沼 裕二、和田 恵子、小森 春美、宮本 敏伸、北村 晋逸、斎藤 裕司、石川 睦男 過去12年間の子宮体癌の臨床検討—特に死亡症例を中心に— 北海道産科婦人科学会会誌 42(1) : 17-20 1998

9. H.Hayashi, Y.Yaginuma, S.Kitamura, Y.Saitoh, T.Miyamoto, H.Komori, K.Wada, and M.Ishikawa. Bilateral Oophorectomy in Asymptomatic Women over 50 years Old Selected by Ovaria Cancer Screening. *Gynecol Obstet Invest.*47:58-64,1999.

10. Y.Saitoh, Y.Yaginuma, and M.Ishikawa. Analysis of Bcl-2, Bax and Survivin genes in uterine cancer. *International Journal of Oncology.* 15:137-141,1999.

11. 林 博章、石川 睦男 婦人科悪性腫瘍に対する内視鏡下手術に伴うPort Site転移 臨床婦人科産科 53(9) 1205-1210 1999

12. T.Yamashita, Y.Yaginuma, Y.Saitoh, K.Kawai, T.Kurakane, H.Hayashi, and M.Ishikawa. Codon 72 polymorphism of p53 as a risk factor for patients with human papillomavirus-associated squamous intraepithelial lesions and invasive cancer of the uterine cervix. *Carcinogenesis.* 20(9):1733-1736,1999.

13. Yaginuma Y., Yamashita T., Ishiya T., Morizaki A., Katoh Y., Takahashi T., Hayashi H.,

and Ishikawa M. Abnormal structure and expression of PTEN/MMAC1 gene in human uterine cancers. Mol Carcinog. 27(2):110-116,2000.

(2) 口頭発表

1. 蓮池史画、林 博章、佐藤祐一、[当科における CPT-11 の使用経験] 平成 9 年 1 月 第 27 回北海道婦人科癌化学療法談話会 札幌
2. 柳沼裕二、河井紀一郎、齋藤裕司 [婦人科腫瘍における腫瘍拒絶抗原の発現および脱メチル化剤による発現誘導] 第 1 回日本産婦人科腫瘍マーカー・遺伝子診断学会 平成 9 年 2 月 東京
3. 河井紀一郎、柳沼裕二、木村広幸、林 博章 [子宮頸癌および子宮頸部擦過細胞におけるテロメラーゼ活性の検討] 第 1 回日本産婦人科腫瘍マーカー・遺伝子診断学会 平成 9 年 2 月 東京
4. 河井紀一郎、柳沼裕二、北村晋逸 [子宮頸癌および子宮頸部擦過細胞におけるテロメラーゼ活性の検討] 第 47 回日本産科婦人科学会総会・学術講演会 平成 9 年 4 月 仙台
5. 柳沼裕二、河井紀一郎、齋藤裕司、[婦人科腫瘍におけるヒト誘導型 NO 合成酵素 (NOSII) 発現の検討] 第 47 回日本産科婦人科学会総会・学術講演会 平成 9 年 4 月 仙台
6. 柳沼裕二、河井紀一郎、齋藤裕司、[婦人科腫瘍における腫瘍拒絶抗原の発現および脱メチル化剤による発現誘導] 第 47 回日本産科婦人科学会総会・学術講演会 平成 9 年 4 月 仙台
7. Mark Griffin, Yuji Yaginuma, Kiichirou Kawai [Telomerase mRNA and telomerase activity in human gynecologic tumors] 第 47 回日本産科婦人科学会総会・学術講演会 平成 9 年 4 月 仙台
8. Shiga Hasuike, Yuji Yaginuma, Kiichirou Kawai, [Relaxation of IGF-II gene imprinting and immunohistochemical analysis in human gynecologic tumors] 第 47 回日本産科婦人科学会総会・学術講演会 平成 9 年 4 月 仙台
9. Yuji Yaginuma, Kiichirou Kawai, Yuji Saitoh, [Telomerase RNA(hTR) and telomerase activity in human gynecologic tumors] AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH 平成 9 年 4 月 San Diego
10. Keiko Wada, Hiroaki Hayashi, Kiichirou Kawai, [Laparoscopic treatment of selected adnexal masses for over 50 years women] 6TH ANNUAL CONGRESS OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR GYNECOLOGIC ENDOSCOPY 平成 9 年 4 月
11. 北村晋逸、和田恵子、小森春美、[当科における LAVH 症例の検討 (TVH との比較を含めて)] 第 5 回北海道内視鏡下婦人科手術研究会 平成 9 年 7 月 札幌

12. 和田恵子、齋藤裕司、小森春美 [当科における子宮体癌の臨床的検討] 第77回北海道医学大会 (第75回北海道産科婦人科学会総会学術講演会) 平成9年10月 札幌
13. 小森春美、林 博章、和田恵子、 [低悪性度卵巣嚢胞性腫瘍の臨床的検討] 第77回北海道医学大会 (第75回北海道産科婦人科学会総会学術講演会) 平成9年10月 札幌
14. 佐々木禎仁、小森春美、佐藤祐一 [当科における卵巣癌の治療成績について] 北海道婦人科癌化学療法談話会第29回例会 平成10年1月 札幌
15. 高橋知昭 卵巣癌におけるa1-6 Fucosyltransferase活性の検討 第18回腫瘍マーカー研究会」平成10年9月 東京
16. 森崎 篤 [子宮頸癌に対するNACとしての1クールHigh Dose BOMP] 第31回癌化学療法談話会 (札幌) 平成11年1月23日 札幌
17. 柳沼裕二 [子宮癌におけるPTEN遺伝子の解析] 第50回日本産科婦人科学会総会・学術講演会 平成11年4月12日 東京
18. 山下 剛 [ジーンターゲット法を用いたリム結合蛋白Ldb1の解析] 第50回日本産科婦人科学会総会・学術講演会 平成11年4月12日 東京
19. 齋藤裕司 [子宮癌におけるApoptosis関連遺伝子Bcl-2, bAXおよびsurvivinの解析] 第50回日本産科婦人科学会総会・学術講演会 平成11年4月12日 東京
20. 森崎 篤 [子宮頸癌に対するNACとしての1クールHigh Dose BOMP] 第50回日本産科婦人科学会総会・学術講演会 平成11年4月12日 東京
21. 市川英俊 [子宮頸癌に対するNACとしての1クールHigh Dose BOMP] 第32回北海道婦人科癌化学療法談話会 平成11年7月3日 札幌
22. 山下 剛 [遺伝子欠損マウス (ノックアウトマウス) を用いた転写因子LIM-domain - binding protein (Ldb1) の解析] 産婦人科分子内分泌研究会 平成11年7月30日 東京
23. 林 博章 [子宮体癌I - II期に対する腹腔鏡下手術の試み] 第39回日本産婦人科内視鏡学会 平成11年8月6・7日 大阪
24. 渡邊佐和子 [原発巣の鑑別を要したSerous Papillary Carcinomaの一例] 第47回日本産婦人科学会北日本連合地方部会総会・学術講演会 平成11年8月27日 旭川
25. 中野 香 [臨床経過と矛盾する腫瘍マーカーの異常高値を示した症例] 第47回日本産婦人科学会北日本連合地方部会総会・学術講演会 平成11年8月27日 旭川

26. 柳沼裕二 [子宮頸癌におけるPTEN/MMAC1遺伝子の解析] 第58回日本癌学会 平成11年9月30日 広島
27. 山下 剛 [HPV感染子宮頸部腫瘍におけるR53コドン72多型と頸癌の発ガンリスクについて] 第58回日本癌学会 平成11年9月30日 広島
28. 林 博章 [子宮体癌内視鏡下手術] 第37回日本癌治療学会総会 平成11年10月13日 岐阜
29. 柳沼裕二 [Analysis of PTEN gene in human uterine cancer] 第37回日本癌治療学会総会 平成11年10月13日 岐阜
30. 山下 剛 [Codon 72 polymorphism of p53 as a risk factor for patients with human papillomavirus associated squamous intraepithelial lesion and invasive cancer of uterine cervix] 第2回札幌婦人腫瘍セミナー 平成11年10月30日 札幌
31. 林 博章 [婦人科がん検診の有用性を探る～卵巣がん検診～] 第8回日本婦人科がん検診学会学術集会 平成11年11月13日 東京
32. 小島貴志 [p53コドン72多型とHPV陽性子宮頸部病変の発癌リスクについて] 第38回日本臨床細胞学会秋期大会 平成11年11月26日 名古屋