

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19591935

研究課題名（和文） 子宮頸癌放射線治療中における血管新生因子動態の解析

研究課題名（英文） How does Thymidine phosphorylase expression after chemoradiotherapy in cervical squamous cell carcinoma change ?

研究代表者

小栗 啓義（OGURI HIROYOSHI）

高知大学・教育研究部医療学系・講師

研究者番号：20263973

研究成果の概要：

近年、進行子宮頸癌では化学療法併用放射線療法（CCRT）の有用性が報告されている。しかしながら、化学療法を併用することによる治療成績向上の機序は明らかではない。今回、癌組織に強発現している血管新生因子である Thymidine phosphorylase（TP）がその機序のいっただんを担っている可能性を検討すべく、子宮頸部扁平上皮癌症例での放射線療法単独治療群と CCRT 群における癌組織内 TP の動態について検討した。方法は A 群（放射線単独治療群）、B 群（放射線治療+doxyfluridine 投与群）、C 群（放射線治療+cisplatin 投与群）において、放射線療法の進行とともに局所の癌組織を継時的に生検し癌組織中の TP を ELISA 法により測定し、その変動を検討した。その結果、3 群間に TP の有意な変動差は見出せなかった。今回の検討結果より、CCRT の治療成績向上は TP の発現のみによって左右されるものではなく、その他の因子または TP を含めた多因子の関与によってもたらされるものと考えられた。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,300,000	690,000	2,990,000

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：血管新生因子、化学放射線療法、thymidine phosphorylase（TP）

1. 研究開始当初の背景

血管新生は固形癌の増殖・転移において不可欠であることが現在までに様々な研究により報告され、証明されてきた。(Recenti Prog Med. 1999;90:28-36.)

子宮頸癌患者においても、その局所癌組織では血管新生因子である vascular endothelial growth factor (VEGF), thymidine phosphorylase (TP), cyclooxygenase-2 (COX-2)が高発現していることがそれぞれの免疫組織染色や mRNA の解析によって証明され、報告されてきた。(Br J Cancer. 1999;80:827-33., Br J Cancer. 1999;80:827-33., Cancer Lett. 2000; 148:153-9.)

また、我々も健常子宮頸部組織に比べて、扁平上皮癌組織において有意に TP が高発現していることを ELISA 法をもちいて定量化し、放射線治療中の TP 活性の変動について報告してきた。(Cancer Chemother Pharmacol. 2004;53(2):151-4.)

これら血管新生因子と子宮頸癌の予後についての検討は数多くの報告が散見されている。しかし、これら全ての報告は治療前の組織をもちいた組織内血管新生因子発現とその関連因子の解析、または予後との関連をみたものであり、治療中の血管新生因子の動態についての報告は我々が報告した「子宮頸部扁平上皮癌の放射線治療中における TP 活性の検討」(Cancer Chemother Pharmacol. 2004;53(2):151-4.) 以外にはみられていない。

今回、癌組織に強発現している血管新生因子である TP が化学療法併用における治療効果向上の機序の一端を担っている可能性につき検討を予定した。

2. 研究の目的

子宮頸癌(扁平上皮癌)での癌組織内血管新生因子(VEGF, TP)の発現を確認するとともに治療経過(放射線療法・化学療法)中のこれら因子の発現の変動を明らかにすることを目的とする。

具体的には、子宮頸癌放射線治療中に治療前、10Gy、20Gy 照射後における癌組織内血管新生因子の発現を ELISA による蛋白定量をもちいてその発現強度の変動を確認する。

化学療法の併用の有無により、血管新生因子の発現の変動がみられるか否かを確認するとともに、血管新生因子の変動により治療効果に差が出るか否かを検討する。

3. 研究の方法

①個人情報管理

本研究は、高知大学倫理委員会の承認を得た上で行うものである。試料提供者より事前に文書による同意を取得し研究に供する。個人情報の管理には匿名化の上、個人情報管理者を配置の上施行するものである。

②対象と方法

(1) 高知大学産科婦人科で初回治療を受ける子宮頸癌患者を対象とした。

子宮頸部扁平上皮癌Ⅱb 期以上と診断され、放射線療法を選択した症例を対象とした。

(2) 対象患者を無作為ではなく、治療期間別に A 群(放射線単独治療群)、B 群(放射線治療+doxyfluridine 投与群)、C 群(放射線治療+cisplatin 投与群)の 3 群に分けた。

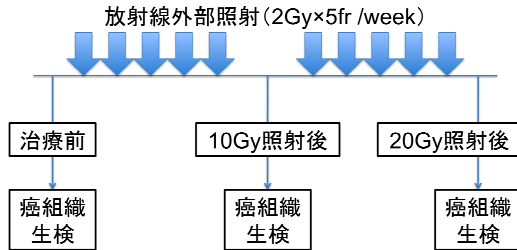
A 群(放射線単独治療群): 1 回 2Gy, 週 5 回外部照射を行い、治療前、10Gy 照射後、20Gy 照射後に癌組織生検を施行した。

B 群(放射線治療+doxyfluridine 投与群): 1 回 2Gy, 週 5 回照射を行い、外部照射開始より doxyfluridine 400mg/m²/日を連日経口投与し、治療前、10Gy 照射後、20Gy 照射後に癌組織生検を施行した。

C 群(放射線治療+cisplatin 投与群): 1 回 2Gy, 週 5 回照射を行い、外部照射日に

cisplatin7mg/日を静脈投与した。治療前, 10Gy 照射後, 20Gy 照射後に癌組織生検を施行した。

図1: 放射線外部照射と癌組織サンプリング

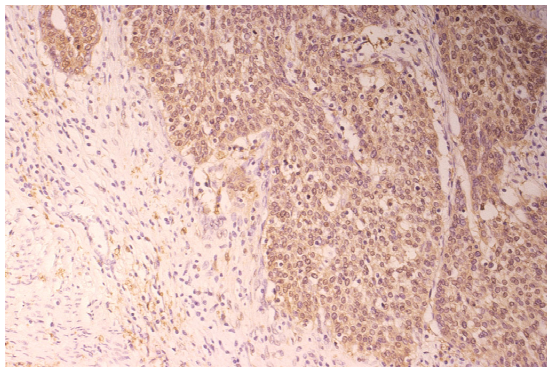


放射線治療前および経過中の子宮頸がん組織を経時的に生検により採取し, ELISA 法を用いて癌組織内 thymidine phosphorylase (TP) 活性と関連酵素である dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) を測定する。

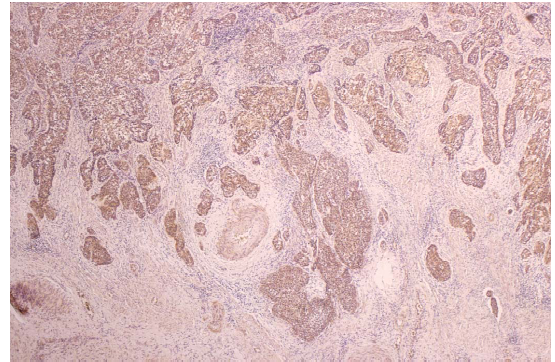
4. 研究成果

(1) TP および VEGF 免疫組織染色による子宮頸部扁平上皮癌組織内 TP 発現の確認結果
健常組織と比較して癌組織内での TP および VEGF の高発現が確認された。

(図2)子宮頸部扁平上皮癌組織内 thymidine phosphorylase 免疫組織染色



(図3) 子宮頸部扁平上皮癌組織内 vascular endothelial growth factor 免疫組織染色



(2) 子宮頸部扁平上皮癌症例での放射線療法単独治療群, 化学療法併用放射線療法 (CCRT) 群におけるがん組織内 Thymidine phosphorylase (TP), dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) および TP/DPD 比 (TP/DPD ratio) の動態について経時的にがん組織を生検し検討した。

(結果)

①Thymidine phosphorylase (TP) (Unit/mg prot.) の放射線治療単独による推移

がん組織内 TP 濃度(Unit/mg prot.)は, 治療前には 232.0 ± 177.0 であった。

A 群での 10Gy 照射後, 20Gy 照射後の TP 濃度は, 232.3 ± 159.3 , 197.7 ± 137.9 であった。

B 群での 10Gy 照射後, 20Gy 照射後の TP 濃度は, 423.5 ± 295.0 , 391.0 ± 225.0 であった。

C 群での 10Gy 照射後, 20Gy 照射後の TP 濃度は, 138.8 ± 120.3 , 141.5 ± 90.8 であった。

(表1)

②がん組織内 DPD 濃度(Unit/mg prot.)および TP/DPD ratio の結果は(表1)に示す。

(表1) Comparison of TP and DPD expression, TP/DPD ratio in cervical cancer tissues during radiotherapy between irradiation only and irradiation plus administration of doxyfluridine or cisplatin

	irradiation only or plus doxyfluridine	carcinoma tissues during radiotherapy	
		before irradiation	after 10 Gy of irradiation
TP (Unit/mg prot.)	irradiation only		232.3±159.3 (n=9)
	irradiation plus doxyfluridine	232.0±177.0 (n=23)	423.5±295.0 (n=8)
	irradiation plus cisplatin		138.8±120.3 (n=6)
DPD (Unit/μg prot.)	irradiation only		130.4±127.7 (n=9)
	irradiation plus doxyfluridine	107.5±104.0 (n=23)	113.7±82.8 (n=8)
	irradiation plus cisplatin		55.5±72.0 (n=6)
TP/DPD ratio	irradiation only		2.79±1.63 (n=9)
	irradiation plus doxyfluridine	3.81±4.18 (n=23)	4.10±1.86 (n=8)
	irradiation plus cisplatin		3.25±1.51 (n=6)

Note. TP, thymidine phosphorylase; DPD, dihydropyrimidine dehydrogenase
: n, examined patient number. Values are presented as the mean ± SD.

(結論)

これらの結果より、化学療法併用による TP の有意な変化は見出せなかった。20Gy までの放射線照射について検討した結果であり、断定的な結論には至らないものの、今回の検討からは CCRT の治療成績向上の機序を同定・推測することは困難であった。

CCRT の治療成績向上の機序は TP のみによってもたらされるものではなくその他の多因子の関与によってもたらされる可能性が考えられた。

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 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小栗 啓義 (OGURI HIROYOSHI)
高知大学・教育研究部医療学系・講師
研究者番号：20263973

(2) 研究分担者

山田 るりこ (YAMADA RURIKO)
高知大学・教育研究部医療学系・助教
研究者番号：70380368