

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10811

研究課題名(和文) ラミニン 2鎖による上皮成長因子受容体活性化とその阻害に関する研究

研究課題名(英文) Activation and inhibition of epidermal growth factor receptor by laminin gamma2 chain

研究代表者

倉富 勇一郎 (Kuratomi, Yuichiro)

佐賀大学・医学部・教授

研究者番号：30225247

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：上皮成長因子受容体(EGFR)抗体薬セツキシマブ(Cmab)はEGFR活性阻害により抗腫瘍効果を示すとされている。佐賀大学医学部附属病院でCmab治療を受けた頭頸部癌患者のCmabによる抗腫瘍効果について、以下の結果が得られた。Cmabに対する高感受性を示す患者が10-20%程度みられた。Cmab高感受性患者では、Cmabによる縮小効果が早期にみられた。早期の縮小はCmabにより誘導される抗体依存性細胞障害活性(ADCC)によると考えられた。以上から、頭頸部癌患者のCmab感受性診断としてCmabで誘導されるADCC活性の測定が有用なバイオマーカーになる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Cetuximab (Cmab) is an anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody and shows anti-tumor activity for head and neck cancer (HNC) patients through inhibition of EGFR activation. Cmab has been used for the treatment of HNC patients in Saga university hospital, and presented some characteristic anti-tumor activities as follows. 1) Almost 10-20% of the HNC patients have shown favorable response to Cmab. 2) Favorable responders to Cmab have shown rapid shrinkage of the tumor. 3) The rapid tumor shrinkage might be induced not by inhibition of EGFR activation but by antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC). From these results, it is suggested that ADCC induced by Cmab is a useful biomarker for the sensitivity to Cmab of HNC patients.

研究分野：医歯薬学

キーワード：頭頸部癌 上皮成長因子受容体 セツキシマブ 抗体依存性細胞障害活性

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌の治療成績(生存率)は近年向上していないが、その主因は頭頸部癌の中に浸潤・転移能が亢進した高悪性度癌があり、その制御率が不良であることである。申請者らは、気道や消化管の粘膜上皮を裏打ちする基底膜に存在するラミニン 332 の構成鎖の一つであるラミニン γ 2 鎖の恒常的強発現が、癌細胞の悪性度を亢進させる因子の一つであることを報告してきた(Kuratomi Y, Oral Oncol, 2006)。

癌細胞で発現したラミニン γ 2 鎖はマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)により切断されるが、申請者らは頭頸部癌患者における切断後の血中ラミニン γ 2 鎖フラグメント濃度を測定した。その結果、原発巣(T分類)進行例を中心に血中濃度上昇がみられ、根治治療により上昇した血中濃度が低下することが分かった(Kuratomi Y, Head Neck, 2008)。この結果は癌細胞で発現したラミニン γ 2 鎖がフラグメントの形で細胞外に運ばれることを示している。加えて、リコンビナント蛋白を用いた研究により、ラミニン γ 2 鎖フラグメントが上皮成長因子受容体(EGFR)に結合し、受容体を活性化することが報告されている。頭頸部癌症例においてはEGFR発現の亢進が不良な予後に関係していることが示されているが、EGFR に対するリガンドやEGFR 活性化のメカニズムについては不明な点が多い。

さらには、EGFR の抗体薬である分子標的薬 Cetuximab が頭頸部癌治療に導入され、放射線治療や抗癌剤化学療法の上乗せ効果が示されているが、頭頸部癌症例における Cetuximab による EGFR 活性化阻害のメカニズムについても、不明な点が多い。

2. 研究の目的

従来は、ラミニン γ 2 鎖が頭頸部癌の悪性度を亢進させる機序を解明し、機序に基づく新たな高悪性度頭頸部癌の診断・治療法を開発することを研究の目的としてきた。ラミニン γ 2 鎖フラグメントはEGFRに結合し活性化を誘導することが報告されている。そこで今回の研究では、頭頸部癌症例において、癌細胞

におけるEGFR活性化にラミニン γ 2 鎖が関与しているかどうかを検討することを目的とした。すなわちEGFR に対するリガンドとしてのラミニン γ 2 鎖の意義を検討するものである。

加えて、EGFR に対する抗体薬 Cetuximab の実臨床での抗腫瘍効果が、EGFR 活性化阻害によって誘導されているかどうかについても検討を加えることとした。

3. 研究の方法

1) 舌癌の増殖・浸潤様式とEGFR 発現および活性化の関連に関する研究

頭頸部癌のうち舌癌の手術切除組織を用いて、舌癌の増殖・浸潤様式とEGFR 発現およびEGFR 活性化との関連を、免疫組織化学的に検討した。すなわち、辺縁細胞のみにラミニン γ 2 鎖が発現している胞巣状増殖様式と、ラミニン γ 2 鎖をびまん性に高発現している分散性浸潤様式の舌癌細胞におけるEGFR について、その発現を抗EGFR 抗体を用いて調べ、その活性化をリン酸化EGFR 抗体を用いて調べた。

2) 分子標的薬 Cetuximab の抗腫瘍効果に関する検討

佐賀大学医学部附属病院において実臨床において用いた Cetuximab(EGFR 抗体薬)の抗腫瘍効果を判定し、Cetuximab の感受性に関与する臨床因子について検討した。

4. 研究成果

1) 舌癌の増殖・浸潤様式とEGFR の発現・活性化の関連の検討。

手術切除舌癌のパラフィンブロックを用いたEGFR の免疫染色については、安定した染色結果を得ることができなかった。その理由については手技的な問題と、設備上の問題が挙げられた。抗体や試薬を保存していた冷凍庫・冷蔵庫が経年劣化のために故障が相次ぎ、実験を順調に行うことができず、期待された結果を得ることができなかった。

2) 分子標的薬 Cetuximab の抗腫瘍効果に関する検討

医学部附属病院における Cetuximab を用いた頭頸部癌の治療について、以下に示す興味

深い結果が得られた。

頭頸部癌患者の中に Cetuximab に対する高感受性を示す患者が 10-20%程度みられる。

Cetuximab 高感受性患者では、Cetuximab による縮小効果が初回投与後、数日以内という早期にみられることがある。

この早期の縮小は EGFR の活性阻害ではなく、Cetuximab により誘導される抗体依存性細胞障害活性 (ADCC)によると考えられる。

頭頸部癌患者が有する ADCC 活性を血液サンプルを用いて測定すれば、Cetuximab 感受性を予測できるバイオマーカーに発展できる可能性がある。

以上の結果は、頭頸部癌における分子標的の一つである EGFR の阻害については、その活性化(リン酸化)阻害以外の機序(ADCC など)が存在することを示唆しており、今後は EGFR を標的とする頭頸部癌治療の最適化について取り組んでいきたいと考えている。

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 26 件)

1. 門司幹男、倉富勇一郎：患者・家族への説明ガイド、医師・医療者から説明しておきたいこと、気管切開を行う前に．耳鼻咽喉頭頸、90: 232-233, 2018 (増刊)．査読無
2. 鈴木久美子、門司幹男、島津倫太郎、嶋崎絵里子、峯崎晃充、倉富勇一郎：頭頸部進行癌に対する S-1 隔日投与法を用いた補助化学療法 of 検討．頭頸部癌 44: 66-70, 2018. 査読有
3. 野上兼一郎、倉富勇一郎：日常診療で容易に使用可能な口腔・咽頭撮影用リングライトカメラシステムの開発．口咽科 31: 125-129, 2018. 査読有
4. 佐藤有記、島津倫太郎、倉富勇一郎：舌根部に発生した神経鞘腫の 1 例．口咽科 31: 119-124, 2018. 査読有
5. 川崎佳奈子、島津倫太郎、倉富勇一郎、佐藤慎太郎、上村哲司：頤下皮弁を併用して喉頭全摘術を施行した喉頭癌肉腫の 1 例．耳鼻 63: 228-232, 2017. 査読有
6. Kai K, Minesaki A, Suzuki K, Monji M, Nakamura M, Tsugitomi H, Kuratomi Y, Aishima S. Difficulty in the Cytodiagnosis of Mammary Analogue Secretory Carcinoma: Survey of 109 Cytologists with a Case Originating from a Minor Salivary Gland. Acta Cytologica 61:469-476, 2017. 査読有
7. 倉富勇一郎：頭頸部癌学 頭頸部癌の検査・診断・各論 - 穿刺吸引細胞診 - . 林隆一編．日本臨床、東京、293-297, 2017. 査読無
8. Shimazu R, Yamamoto M, Minesaki A, Kuratomi Y. Dental and oropharyngeal lesions in rats with chronic acid reflux esophagitis. Auris Nasus Larynx 2017.08.01 Epub 査読有
9. 山内盛泰、倉富勇一郎：当科におけるセツキシマブ使用時マニュアル．頭頸部癌フロンティア 5: 21-24, 2017. 査読無
10. 島津倫太郎、倉富勇一郎：ステロイド療法の効果的な使い方．耳鼻咽喉科疾患とステロイド．臨床と研究 94: 53-55, 2017. 査読無
11. 斎藤真貴子、倉富勇一郎、佐藤慎太郎：2013WHO 分類で分類不可であった低悪性喉頭紡錘細胞腫瘍の 1 例．喉頭 29: 17-20, 2017. 査読有
12. 島津倫太郎、山本美保子、峯崎晃充、倉富勇一郎：胃酸逆流症 (GERD) と口腔疾患の関連性の検討：動物モデルを用いて．口咽科 30: 191-195, 2017. 査読有
13. 島津倫太郎、山本美保子、峯崎晃充、嶋崎絵里子、倉富勇一郎：当科における早期舌癌 (T1/T2/N0M0) の予後因子の検討．頭頸部癌 43: 17-22, 2017. 査読有
14. 門司幹男、倉富勇一郎：進行中咽頭癌に対する集学的治療 - 症例呈示 - . 耳鼻 62 (補 1): S22-S27, 2016. 査読無
15. 倉富勇一郎：中咽頭癌に対する集学的治療 -座長総括-. 耳鼻 62 (補 1): S6-S8, 2016. 査読無
16. 山内盛泰、倉富勇一郎：頸部腫瘤を見極める 先天性頸部嚢胞性腫瘤．耳鼻咽喉頭

- 88; 676-683, 2016. 査読無
17. 倉富 勇一郎, 宮崎 俊一: 耳鼻咽喉科処方マニュアル 急性リンパ節炎・耳喉頭頸 88; 157-159, 2016. 査読無
 18. 北村捷、甲斐敬太、佐藤慎太郎、中村光男、次富久之、山崎真希子、増田正憲、高瀬ゆかり、倉富勇一郎、相島慎一: 上咽頭に発生した滑膜肉腫の1例. 日本臨床細胞学会九州連合会雑誌 47; 59-63, 2016. 査読有
 19. 島津倫太郎, 倉富勇一郎: 耳鼻咽喉科の疾患・症候別薬物療法 逆流性食道炎 JOHNS 31: 1340-1342, 2015. 査読無
 20. 倉富勇一郎: 下咽頭癌の治療とその成績 - 生存率と喉頭温存率についての本邦報告集計 - 耳鼻臨床 108: 579-589, 2015. 査読無
 21. 島津倫太郎, 青木茂久, 倉富勇一郎: 胃酸逆流による下気道の組織学的変化の検討. 日気食会報 66: 245-249, 2015. 査読有
 22. 倉富勇一郎, 峯崎晃充, 嶋崎絵里子, 斎藤真貴子, 門司幹男, 鈴木久美子, 佐藤慎太郎, 島津倫太郎: 舌癌の浸潤と外科的治療 耳展 58: 136-144, 2015. 査読有
 23. 倉富勇一郎, 嶋崎絵里子, 峯崎晃充: 痛みの鑑別診断 くびが痛い 耳喉頭頸 87: 230-235, 2015. 査読無
 24. Shimazu R, Aoki S, Kuratomi Y. Experimental pulmonary fibrosis in rats with chronic gastric acid reflux esophagitis. Auris Nasus Larynx. 42: 382-384, 2015. 査読有
 25. 鈴木久美子, 峯崎晃充, 倉富勇一郎: 難聴を主訴とし経鼻内視鏡下に摘出した耳管原発多形腺腫例. 日本鼻科学会会報 54: 494-498, 2015. 査読有
 26. 鈴木久美子, 佐藤慎太郎, 門司幹男, 倉富勇一郎: 多発脳神経障害をきたした耳下腺上皮筋上皮癌例 耳鼻臨床 108: 301-305, 2015. 査読有

[学会発表](計24件)

1. Yamauchi M, Shibamiya N, Kuratomi Y:

- Management of thyroid metastasis from renal cell carcinoma: A case report and review of literature. 2nd Congress of Asia-Pacific Society of Thyroid Surgery, 2017年11月1-3日, 那覇市
2. 佐藤有記, 島津倫太郎, 倉富勇一郎: 舌根部に発生した神経鞘腫の1症例. 2017年9月7-8日, 金沢市.
 3. 柴宮夏子, 島津太郎, 倉富勇一郎: 甲状舌管に発生した乳頭癌の1例 第79回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会, 2017年7月6-7日, 下関市.
 4. 藤井正人, 太田一郎, 菅澤正, 水町貴諭, 水田啓介, 倉富勇一郎, 大月直樹, 鈴木真輔, 家根旦有, 齊藤祐毅: 中咽頭扁平上皮癌に対する集学的治療の効果とHPV感染との相関に関する臨床研究 頭頸部癌基礎研究会報告. 第41回日本頭頸部癌学会総会・学術講演会, 2017年6月7-8日, 京都市.
 5. 鈴木久美子, 門司幹男, 島津倫太郎, 斎藤真貴子, 嶋崎絵里子, 峯崎晃充, 倉富勇一郎: 頭頸部進行癌に対するS-1隔日投与方法を用いた補助化学療法 of 検討. 第41回日本頭頸部癌学会総会・学術講演会, 2017年6月7-8日, 京都市.
 6. 山内盛泰, 川崎佳奈子, 佐藤有記, 柴宮夏子, 宮崎俊一, 峯崎晃充, 斎藤真貴子, 鈴木久美子, 門司幹男, 島津倫太郎, 倉富勇一郎: 当科におけるセツキシマブ使用症例についての検討. 第41回日本頭頸部癌学会総会・学術講演会, 2017年6月7-8日, 京都市.
 7. 宮崎俊一, 門司幹男, 山内盛泰, 加藤久美子, 峯崎晃充, 島津倫太郎, 倉富勇一郎: 当科で行ったセツキシマブ・シスプラチン・5-FU併用療法についての検討 初回治療例を中心に. 第41回日本頭頸部癌学会総会・学術講演会, 2017年6月7-8日, 京都市.
 8. 佐藤有記, 鈴木久美子, 倉富勇一郎: 悪性腫瘍を疑った喉頭軟骨腫の1症例. 第29回日本喉頭科学会総会・学術講演会, 2017年4月6-7日, 盛岡市.
 9. 山内盛泰, 峯崎晃充, 斎藤真貴子, 鈴木久

- 美子、島津倫太郎、倉富勇一郎：術中大量出血をきたした淡明細胞型腎細胞がんの甲状腺転移の1例。第27回日本頭頸部外科学会総会・学術講演会，2017年2月2-3日，東京都。
10. 嶋崎絵里子，門司幹男，鈴木久美子，島津倫太郎，倉富勇一郎：当科における下咽頭扁平上皮癌の治療成績の検討。第40回日本頭頸部癌学会2016年6月9-10日、さいたま市。
 11. 峯崎晃充，嶋崎絵里子，鈴木久美子，門司幹男，島津倫太郎，倉富勇一郎：当科における進行舌癌症例の検討。第40回日本頭頸部癌学会2016年6月9-10日、さいたま市。
 12. 鈴木久美子，島津倫太郎，門司幹男，佐藤慎太郎，倉富勇一郎：当科における喉頭声門上癌症例の検討。第117回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、2016年5月18-21日、名古屋市。
 13. 門司幹男，島津倫太郎，鈴木久美子，齋藤真貴子，倉富勇一郎：当科における声門癌の治療成績。第117回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、2016年5月18-21日、名古屋市。
 14. 齋藤真貴子，鈴木久美子，門司幹男，島津倫太郎，佐藤慎太郎，倉富勇一郎：当科における中咽頭癌症例の検討。第117回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、2016年5月18-21日、名古屋市。
 15. 宮崎俊一，齋藤真貴子，鈴木久美子，門司幹男，佐藤慎太郎，島津倫太郎，倉富勇一郎：当科における上咽頭癌症例の検討。第117回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、2016年5月18-21日、名古屋市。
 16. 峯崎晃充，嶋崎絵里子，倉富勇一郎：Cetuximab併用化学療法と重粒子線治療を行い治療効果を認めた外耳道癌の1例。第26回日本頭頸部外科学会総会・学術講演会，2016年1月28-29日，名古屋市。
 17. 嶋崎絵里子，門司幹男，峯崎晃充，齋藤真貴子，鈴木久美子，佐藤慎太郎，島津倫太郎，倉富勇一郎：原発性甲状腺機能亢進症30例に対する手術症例の検討。第26回日本頭頸部外科学会総会・学術講演会，2016年1月28-29日，名古屋市。
 18. 島津倫太郎，倉富勇一郎：胃液・十二指腸液逆流モデルにおける咽喉頭の病理学的変化の検討。第67回日本気管食道科学会総会・学術講演会、2015年11月19-20日、福島市。
 19. 佐藤慎太郎，島津倫太郎，倉富勇一郎：当科における唾液導管癌の検討。第28回日本口腔・咽頭科学会総会・学術集会、2015年9月10-11日、大阪市。
 20. Shimazu R, Shimazaki E, Minesaki A, Kuratomi Y. Prognosis According with the Mode of Invasion in Early-stage Carcinoma of the Oral Tongue. The joint Meeting of 4th Congress of Asian Society of Head and Neck Oncology & 39th Annual Meeting of Japan Society for Head and Neck Cancer. 2015年6月5-6日，神戸市。
 21. Shimazaki E, Monji M, Minesaki A, Saitou M, Suzuki K, Satou S, Shimazu R, Kuratomi Y. Hypersensitivity to Cetuximab : Report of Two Patients with HNC who showed Allergy to Red Meat. The joint Meeting of 4th Congress of Asian Society of Head and Neck Oncology & 39th Annual Meeting of Japan Society for Head and Neck Cancer. 2015年6月5-6日，神戸市。
 22. Minesaki A, Shimazaki E, Saitou M, Suzuki K, Monji M, Satou S, Shimazu R, Kuratomi Y. Clinical Study of Malignant Lymphomas in the parotid gland. The joint Meeting of 4th Congress of Asian Society of Head and Neck Oncology & 39th Annual Meeting of Japan Society for Head and Neck Cancer. 2015年6月5-6日，神戸市。
 23. 嶋崎絵里子，門司幹男，倉富勇一郎：上顎洞腺癌と涙嚢扁平上皮癌を同時重複した1例。第116回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、2015年5月21-23日、東京都。
 24. 鈴木久美子，峰崎晃充，倉富勇一郎，上村

哲司：Facial Dismasking 法にて切除・再建した異時再発性上顎骨形成性線維腫の1症例 . 第116回日本耳鼻咽喉科学総会・学術講演会、2015年5月21-23日、東京都 .

〔図書〕(計3件)

1. 倉富勇一郎：今日の治療指針2018 頸部腫瘍 . 福井次矢他編 . 医学書院、東京、2018 .
2. 倉富勇一郎：イラスト手術手技のコツ耳鼻咽喉科・頭頸部外科改訂第2版耳・鼻編 上顎癌における経口上顎部分切除術 - 集学的治療、4) 頬骨の切断、5) 開口障害の予防、6) 上顎骨・蝶形骨翼状突起の切断 . 村上泰他編 . 東京医学社、東京、2017 .
3. 倉富勇一郎：今日の治療指針2017 深頸部膿瘍 . 福井次矢他編 . 医学書院、東京、2017 .

〔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

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

倉富 勇一郎 (Kuratomi, Yuichiro)
佐賀大学・医学部・教授
研究者番号：30225247

(2) 研究分担者

門司 幹男 (Monji, Mikio)
佐賀大学・医学部・助教
研究者番号：90380782

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()