

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K21283

研究課題名(和文) 頭頸部がんの予後に対する遺伝子環境因子の交互作用に関する研究

研究課題名(英文) The impact of gene-environmental interaction on head and neck cancer survival

研究代表者

川北 大介 (KAWAKITA, Daisuke)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員

研究者番号：70584506

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：愛知県がんセンター病院疫学研究データベースより血液サンプル採取に同意の得られた267症例に対してaldehyde dehydrogenase (ALDH)2遺伝子多型をTaqman法を用いて同定した。治療前飲酒状況との交互作用を考慮した頭頸部がん予後への影響について検討を行った。ALDH2遺伝子多型、治療前飲酒状況単独では有意な予後への影響は示さなかった。しかし、ALDH2 Glu/Glu群では無増悪生存に関して重飲酒群は有意に予後不良であった。この関係を確認するために治療後の飲酒状況の変化なども今後考慮すべきと考えた。

研究成果の概要(英文)：We performed a retrospective cohort study of 267 head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) patients at Aichi Cancer Center. The prognostic value of pre-treatment drinking status and aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) polymorphism was investigated using multivariate proportional hazard models.

Pretreatment drinking status and ALDH2 genotype was not significantly associated with survival in HNSCC patients. After stratification by ALDH2 genotype, we observed a significant positive dose-response relationship between drinking status and disease-free survival in HNSCC patients with ALDH2 Glu/Glu (Ptrend = 0.029).

To confirm this association, we should consider a drinking behavior change after treatment.

研究分野：頭頸部外科学

キーワード：頭頸部がん 遺伝環境交互作用 飲酒 アルデヒド脱水素酵素 予後

1. 研究開始当初の背景

申請者はこれまで愛知県がんセンター研究所疫学・予防部で行われている病院疫学研究データベースより頭頸部がん患者を抽出し病院での臨床情報と組み合わせた頭頸部がん患者コホートを作成した。症例数は437名と疫学情報から臨床情報まで網羅した頭頸部がん患者コホートとしては国内で最大のものである。その内267症例においては遺伝子研究についても同意を得ている。それを元に申請者らはDNA合成・メチル化に関わることが知られている葉酸とその代謝酵素遺伝子多型の頭頸部がん予後への影響を検討した。葉酸摂取量が多い症例は少ない症例と比べて有意に予後良好であり、かつ代謝酵素である *MTHFR*・*TYMS* の遺伝子多型はその関係性に影響を与えなかった。治療前葉酸摂取量は独立した予後因子であること示した。また口腔がんにおける喫煙の予後への影響も検討した。喫煙者においては喫煙量が増加するほど有意に予後不良であるということを示したが、非喫煙者口腔癌も予後不良であることも示し、環境因子ではない遺伝的背景の関与が示唆された。このように大規模頭頸部がん患者コホートを基盤に成果を報告してきたが、まだ予後への関与が不明確な遺伝子多型は存在する。ひとつは喫煙との交互作用が知られているDNA修復酵素遺伝子多型である。肺がんではヌクレオチド除去修復に関わる遺伝子多型がプラチナ製剤を代表とする化学療法の効果に影響することも報告されている。しかし頭頸部がんにおいては不明確である。また飲酒行動にも強く影響するアルコール・アルデヒド脱水素酵素遺伝子多型は頭頸部がんの発症に強く関与することは知られているが、予後への影響は不明確である。

2. 研究の目的

本研究では、頭頸部がんの予後に関わる生活習慣と遺伝的背景を明らかにすることを目的とする。本研究の具体的な目的は、1) 喫煙との交互作用が知られているDNA修復酵素遺伝子多型の頭頸部がん予後への影響を検討する、2) 飲酒習慣との交互作用が知られているアルコール・アセトアルデヒド脱水素酵素遺伝子多型の頭頸部がん予後への影響を検討することである。

3. 研究の方法

本研究の目的は、頭頸部がんの予後に関わる生活習慣と遺伝的背景を明らかにすることを検討することにある。研究計画の進め方として、

- (1) 頭頸部がん患者コホートのうち血液サンプルのある267例よりゲノムDNAを抽出する。
- (2) ヌクレオチド除去修復酵素、アルコール・アセトアルデヒド脱水素酵素のそれぞれで

遺伝子多型を Taqman 法で調べる。

- (3) 疫学情報より喫煙・飲酒習慣について情報を得て層別化を行う。
- (4) 遺伝子多型、喫煙・飲酒習慣、確立された予後因子を統合した生存解析を行う。

4. 研究成果

愛知県がんセンター病院疫学研究データベースより血液サンプル採取に同意の得られた267症例に対して aldehyde dehydrogenase (ALDH)2 遺伝子多型を Taqman 法を用いて同定した。治療前飲酒状況との交互作用を考慮した頭頸部がん予後への影響について検討を行った。ALDH2 遺伝子多型、治療前飲酒状況単独では有意な予後への影響は示さなかった。しかし、ALDH2 Glu/Glu 群では無増悪生存に関して重飲酒群は有意に予後不良であった。この関係を確認するために治療後の飲酒状況の変化なども今後考慮すべきと考えた。この研究成果については Journal of Epidemiology 誌に投稿し受諾を得た。しかし当初計画していたDNA修復酵素遺伝子多型については現段階で標的遺伝子多型の選定中であり引き続き検討を行っていく予定である。

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8件)

1, Kawakita D, Tada Y, Imanichi Y, Beppu S, Tsukahara K, Kano S, Ozawa H, Okami K, Sato Y, Shimizu A, Sato Y, Fushimi C, Takase S, Okada T, Sato H, Otsuka K, Watanabe Y, Sakai A, Ebisumoto K, Togashi T, Ueki Y, Ota H, Shimura T, Hanazawa T, Murakami S, Nagao T. Impact of hematological inflammatory markers on clinical outcomes in patients with salivary duct carcinoma: a multi-institutional study in Japan. *Oncotarget*, 8(1): 1083-91, 2017. doi: 10.18632/oncotarget.13565. 査読有

2, Sawabe M, Ito H, Oze I, Hosono S, Kawakita D, Tanaka H, Hasegawa Y, Murakami S, Matsuo K. Heterogeneous impact of alcohol consumption according to treatment method on survival in head and neck cancer: A prospective study. *Cancer Science*, 108(1):91-100, 2017. doi: 10.1111/cas.13115. 査読有

3, Carioli G, Negri E, Kawakita D, Garavello W, La Vecchia C, Malvezzi M. Global trends in nasopharyngeal cancer mortality since 1970 and predictions for 2020: Focus on low-risk areas. *Int J Cancer*, 140(10): 2256-2264, 2017. doi: 10.1002/ijc.30660. 査読有

4, Kawakita D, Oze I, Hosono S, Ito H, Watanabe M, Yatabe Y, Hasegawa Y, Murakami S, Tanaka H, Matsuo K. Prognostic value of drinking status and aldehyde dehydrogenase 2 polymorphism in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of Epidemiology*, 26(6): 292-9, 2016. doi: 10.2188/jea.JE20140240.査読有

5, Ijichi K, Kawakita D, Maseki S, Beppu S, Takano G, Murakami S. Functional Nerve Preservation in Extracranial Head and Neck Schwannoma Surgery. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 142(5): 479-83, 2016. doi: 10.1001/jamaoto.2016.0113.査読有

6, Otsuka K, Imanishi Y, Tada Y, Kawakita D, Kano S, Tsukahara K, Shimizu A, Ozawa H, Okami K, Sakai A, Sato Y, Ueki Y, Sato Y, Hanazawa T, Chazono H, Ogawa K, Nagao T. Clinical outcomes and prognostic factors for salivary duct carcinoma: A multi-institutional analysis of 141 patients. *Annals of Surgical Oncology*, 23(6): 2038-45, 2016. doi: 10.1245/s10434-015-5082-2.査読有

7, Ito Y, Ishibashi K, Masaki A, Fujii K, Hattori H, Kawakita D, Matsumoto M, Miyabe S, Shimozato K, Nagao T, Inagaki H. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands; a clinicopathologic and molecular study including 2 cases harboring ETV6-X fusion. *American Journal of Surgical Pathology*, 39(5): 602-10, 2015. doi: 10.1097/PAS.0000000000000392.査読有

8, Ishibashi K, Ito Y, Fujii K, Masaki A, Beppu S, Kawakita D, Ijichi K, Shimozato K, Inagaki H. Androgen receptor-positive mucoepidermoid carcinoma: case report and literature review. *International Journal of Surgical Pathology*, 23(3): 243-7, 2015. doi: 10.1177/1066896914565024.査読有

[学会発表](計 14 件)

1, Kawakita D, Abdelaziz S, Chen Y, Rowe K, Wan Y, Deshmukh V, Newman M, Fraser A, Smith K, Monroe M, Hashibe M. Late effects among head and neck cancer survivors in the Utah cancer survivorship study. 2017.1.27-1.28
ASCO Cancer Survivorship Symposium.(San Diego, USA)

2, 平井秀明、多田雄一郎、川北大介、志村智隆、塚原清彰、加納里志、小澤宏之、大上研二、佐藤雄一郎、清水顕、今西順久、長尾俊孝. 2016年12月3日 第61回日本唾液腺学会、文京学院大学(東京都、文京区)

3, 加納里志、高瀬聡一郎、多田雄一郎、川北大介、塚原清彰、清水顕、今西順久、小澤宏之、大上研二、佐藤雄一郎、佐藤由紀子、志村智隆、花澤豊行、長村義之、長尾俊孝. 唾液腺導管癌における免疫組織学的発現解析-多施設共同による152症例の検討-. 第54回日本癌治療学会、2016年10月20-22日
パシフィコ横浜(神奈川県、横浜市)

4, 三好晋平、川北大介、高橋真理子、村上信五、小栗恵介. 総頸動脈損傷に対してカバードステントで救命を得た喉頭癌局所再発例. 2016年6月23日-24日
第78回耳鼻咽喉科臨床学会、城山観光ホテル(鹿児島県、鹿児島市)

5, Ijichi K, Kawakita D, Beppu S, Sawabe M, Murashima A, Murakami S. Functional nerve preservation in parapharyngeal tumor surgery. 7th International Congress of the World Federation of Skull Base Societies, 2016年6月14日-17日 大阪国際会議場(大阪府、大阪市)

6, 伊地知圭、川北大介、別府慎太郎、澤部倫、小栗恵介、村嶋明大、村上信五. 耳下腺がん側頭骨進展症例に対する手術戦略-側頭骨、顔面神経の切除方針. 第117回日本耳鼻咽喉科学会、2016年5月18日-21日
名古屋国際会議場(愛知県、名古屋市)

7, 川北大介、別府慎太郎、蒲谷嘉代子、小栗恵介、三好晋平、澤部倫、伊地知圭、村上信五. 根治切除不能鼻腔粘膜悪性黒色腫に対する抗PD-1抗体療法の初期治療経験. 2016年1月29日 第26回日本頭頸部外科学会、名古屋国際会議場(愛知県、名古屋市)

8, 大塚邦憲、今西順久、多田雄一郎、川北大介、花澤豊行、茶園英明、加納里志、清水顕、塚原清彰、大上研二、酒井昭博、佐藤雄一郎、植木雄志、佐藤由紀子、小澤宏之、小川郁、長尾俊孝. 唾液腺導管癌の臨床成績と予後因子-多施設共同による141例の検討. 2015年12月5日 第60回日本唾液腺学会、文京学院大学(東京都、文京区)

9, 志村智隆、多田雄一郎、川北大介、塚原清彰、加納里志、清水顕、今西順久、小澤宏之、大上研二、佐藤雄一郎、長尾俊孝. 唾液腺導管癌における標的遺伝子変異と免疫組織学的発現の検討. 2015年12月5日
第60回日本唾液腺学会、文京学院大学(東京都、文京区)

10, 別府慎太郎、川北大介、伊地知圭、小栗恵介、村上信五、伊藤洋平、稲垣宏. 唾液腺腫瘍における術中迅速免疫染色 (Ki-67 index) の意義. 2015年12月5日 第60回日本唾液腺学会、文京学院大学(東京都、文京区)

11, 川北大介、別府慎太郎、濱島有喜、村上信五. 喉頭癌咽頭再発に対して導入化学療法とセツキシマブ併用 IMRT が著効した1例. 2015年9月10日第28回日本口腔咽頭科学会、ホテル阪神(大阪府、大阪市)

12, 川北大介、高野学、別府慎太郎、伊地知圭、柳剛、村上信五. 機能温存を考慮した TPF 療法+セツキシマブ併用 IMRT 療法の治療成績. 2015年6月5日第39回日本頭頸部癌学会、神戸国際会議場(兵庫県、神戸市)

13, 高瀬聡一郎、清水顕、多田雄一郎、川北大介、加納里志、塚原清彰、長尾俊孝. Prognostic Significance of Immunohistochemical Biomarkers in Salivary Duct Carcinoma. 2015年6月5日第39回日本頭頸部癌学会、神戸国際会議場(兵庫県、神戸市)

14, 川北大介、勝見さち代、江崎伸一、村上信五. 重症度に応じた Bell 麻痺の実践的治療. 2015年5月22日第116回日本耳鼻咽喉科学会、東京国際フォーラム(東京都、千代田区)

〔図書〕(計0件)

〔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〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川北 大介 (KAWAKITA, Daisuke)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：70584506

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

松尾 恵太郎 (MATSUO, Keitaro)
愛知県がんセンター研究所遺伝子医療研部

長谷川泰久 (HASEGAWA, Yasuhisa)
愛知県がんセンター中央病院頭頸部外科