

令和元年9月3日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11221

研究課題名(和文) 網羅的遺伝子解析による頭頸部非扁平上皮癌の新規ターゲット分子解析

研究課題名(英文) Identification of novel therapeutic markers of head and neck non-squamous cell carcinoma

研究代表者

加藤 健吾 (Kato, Kengo)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：40455788

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の結果は以下の通りです。1、唾液腺分泌癌のFISH法解析により、従来腺房細胞癌と診断された20例の内、8例が分泌癌であり、その内1例はhigh grade transformationであることが明らかとなりました。さらに、新規ETV6-NTRK3 fusionを確認しました。2、ダイナミックMRIが唾液腺腫瘍の治療前診断に有用であることを発見しました。3、頭頸部原発骨肉腫の臨床病理像の検討を行い、四肢原発と比較して、化学療法反応性に乏しいこと、高齢者原発が多いことなどの臨床像を明らかにしました。4、腺様嚢胞癌(ACC)においてEGFRが予後不良因子となる可能性を発見しました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頭頸部非扁平上皮癌は、高率に転移するものや低悪性から高悪性まで病理学的に非常に特徴がある一方で、その発生頻度の少なさから分子病理学的検討は少なく、手術治療と粒子線治療適応のない転移癌などに有効な治療法がない現状がある。本研究においては、2016年WHOから新分類が発表された唾液腺分泌癌の臨床病理像の解析と腺様嚢胞癌の予後因子の解析、さらにはMRI新撮影方法であるダイナミックMRIを用いた唾液腺腫瘍の新診断法の検討を行い、新知見を発見し報告を行いました。

研究成果の概要(英文)：Currently, no effective new treatment for unresectable or recurrent head and neck non-squamous cell carcinoma exists due to rare tumor and complicated pathological features. The aim of this study is identification of new therapeutic biomarkers using molecular technique. The results were as follows; 1, We identified novel ETV6-NTRK3 fusion gene in high-grade transformation with secretory carcinoma. 2, A dynamic enhanced MRI technique is useful for diagnosis of salivary gland tumors. Peak time and wash out ratio could distinguish between Warthin tumor, pleomorphic adenoma and malignant tumor. 3, Head and neck osteosarcoma had different clinic-pathological features, such as low efficacy of chemotherapy and high population of elder patients, compared to those from limb. 4, EGFR could be a prognostic biomarker of head and neck adenoid cystic carcinoma. These novel findings may help a head and neck non squamous cell carcinoma diagnosis and treatment.

研究分野：頭頸部外科

キーワード：頭頸部癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦において、年間約 14,000 例が罹患すると推定される頭頸部癌において、その約 90%は扁平上皮癌であり、集学的治療によって予後の改善が期待されている。また 2012 年には、本邦においても上皮成長因子受容体(EGFR)に対するモノクローナル抗体である Cetuximab が保険適応となり、分子標的薬による頭頸部扁平上皮癌新治療の幕開けとなった。しかし一方で、非扁平上皮癌はその発生頻度の少なから分子病理学的検討は少なく、手術治療と粒子線治療などの一部の治療法以外に有効な手段がない現状がある。

とくに、非扁平上皮癌が多い唾液腺腫瘍は、頭頸部腫瘍の 3-6%を占める腫瘍性病変であるが、病理組織学的には非常に多くの分類がなされており、2005 年の WHO 分類を用いても良性腫瘍 10 種、悪性腫瘍 22 種に分類され、小分類をあわせるとさらに多数となる。唾液腺腫瘍の治療前診断は、CT、MRI などの形態学的画像診断のほか、穿刺吸引細胞診を使うのが本邦でのスタンダードであると思われるが、我々の施設統計をみても良悪性の正診率 79.3%、組織系の推定に至っては良性腫瘍で 49%、悪性腫瘍で 29%と診断的価値は決して高くない(付図 1、2)。さらに、悪性腫瘍においても病理組織学的に低悪性、高悪性腫瘍と分類されるが、我々の後向き症例対象研究の解析結果を見てもこれら病理組織学的悪性度は、疾患特異的予後と有意相関を示しており(付図 3)術前の正確な診断による適切な治療法の選択、特に手術の場合の顔面神経の取り扱いなどの恩恵は非常に大きい。唾液腺腫瘍においては、その病理組織学的な複雑さからエコー、CT、MRI などの画像診断、細胞診などによる病理学的術前診断も困難であり、治療法の決定に苦慮することが多い。しかし、非扁平上皮癌の臨床病理像を見ると、遠隔転移が高率ながら生存期間が比較的長い腺様嚢胞癌や頭頸部粘膜原発悪性黒色腫など、病理学的に特徴があるものや有効な化学療法が開発されていない組織型も存在する。

一方、各種腫瘍性疾患においてマイクロ RNA 解析や網羅的な遺伝子探索を行うことで、治療の新規ターゲットを検出できる可能性があるばかりか、従来の形態学診断を超える診断法の一助となる可能性は多々報告されている。

そこで、今回、頭頸部非扁平上皮癌に対するマイクロ RNA アレイ、次世代シーケンサーなど分子生物学的手法を駆使し、網羅的遺伝子解析をし、本腫瘍における診断技術の向上とともに、発現制御による将来の頭頸部非扁平上皮癌征圧を目標とした研究を申請する。将来の頭頸部癌固有のターゲット遺伝子となる可能性も秘めた将来発展性のある研究テーマとして、研究を開始した。

2. 研究の目的

頭頸部非扁平上皮癌患者(口腔癌、鼻副鼻腔癌、咽頭癌、喉頭癌、唾液腺癌、頸部食道癌、原発不明頸部癌などで疑い例を含む)を対象とし、癌組織と正常粘膜を解析する。分子生物学的手法を用いた頭頸部非扁平上皮癌診断の新規分子マーカーの同定を目指す。

3. 研究の方法

頭頸部非扁平上皮癌患者(口腔癌、鼻副鼻腔癌、咽頭癌、喉頭癌、唾液腺癌、頸部食道癌、原発不明頸部癌などで疑い例を含む)を対象とし、癌組織と正常粘膜を解析する。頭頸部癌癌検体、正常粘膜より核酸、蛋白を抽出し、これらのサンプルを用いた PCR 法、免疫染色、次世代シーケンサー、マイクロアレイ法などにより、分子生物学的手法を用いた頭頸部非扁平上皮癌診断の新規分子マーカーの同定を目指す。

頭頸部非扁平上皮癌は、稀少癌でもあり、従来の FFPE 標本も適宜使用する。

4. 研究成果

本研究の結果は以下の通りです。、唾液腺分泌癌の FISH 法解析により、従来腺房細胞癌と診断された 20 例の内、8 例が分泌癌であり、その内 1 例は high grade transformation であることが明らかとなりました(論文投 稿中)さらに、新規 ETV6-NTRK3 fusion を確認しました(論文作成中)。、ダイナミック MRI で、多形腺腫由来癌の他、多形腺腫、ワルチン腫瘍、悪性腫瘍で特徴的なパターン解析を行い、ダイナミック MRI が治療前診断に有用であることを発見し、論文報告を行いました。、頭頸部悪性末梢神経鞘腫(MPNST)の 6 症例の臨床病理像の解析を行い、学会報告を行いました。、頭頸部原発骨肉腫の 6 症例の臨床病理像の検討を行い、四肢原発と比較して、化学療法反応性に乏しいこと、高齢者原発が多いことなどの臨床像を明らかにし、論文発表を行いました。、腺様嚢胞癌(ACC)の臨床病理像の確認を行い、58 例の臨床データの解析とともに、EGFR が予後不良因子となる可能性を発見しました(論文投 稿中)。、耳下腺原発 CASTLE の病理学的検討を行いました。

、頭頸部非扁平上皮癌手術検体、生検検体において、オルガノイド培養に成功し、次世代シーケンサーを用いた、exome 解析を行いました。

Currently, no effective new treatment for unresectable or recurrent head and neck non-squamous cell carcinoma exists due to rare tumor and complicated pathological features. The aim of this study is identification of new therapeutic biomarkers using molecular technique. The results were as follows; 1, We identified novel ETV -NTRK3 fusion gene in high-grade transformation with secretory carcinoma. 2, A dynamic enhanced MRI technique is useful for diagnosis of salivary gland tumors. Peak time and wash out ratio

could distinguish between Warthin tumor, pleomorphic adenoma and malignant tumor. 3, Head and neck osteosarcoma had different clinic-pathological features, such as low efficacy of chemotherapy and high population of elder patients, compared to those from limb. 4, EGFR could be a prognostic biomarker of head and neck adenoid cystic carcinoma. These novel findings may help a head and neck non-squamous cell carcinoma diagnosis and treatment.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

1 . Ogawa T, Kojima I, Ishii R, Sakamoto M, Murata T, Suzuki T, Kato K, Nakanome A, Ohkoshi A, Ishida E, Kakehata S, Shiga K, Katori Y., Clinical utility of dynamic-enhanced MRI in salivary gland tumors: retrospective study and literature review., Eur Arch Otorhinolaryngol. (査読あり), 275(6), 1613-1621,2018

2 . Kameyama M, Kawaguchi T, Niizuma H, Ogawa T, Watanabe K, Hayashi T, Sato K, Kanamori M, Watanabe M, Katori Y, Kure S, Tominaga T. Parapharyngeal neuroglial heterotopia appearing as high uptake on 18F-FDG PET: case report and literature review of radiographical findings. Acta Neurochir (Wien)(査読あり). 160(4):801-809. 2018

3 . Ogawa T, Ishii R, Ozawa D, Rikiishi T, Usubuchi H, Watanabe M, Imai Y, Sato K, Saito M, Sasahara Y, Matsuda T, Kure S, Katori Y. Infantile hemangiopericytoma of the tongue-Efficacy of ex utero intrapartum treatment procedure and combined-modality therapy. Auris Nasus Larynx. (査読あり) 45(1), 170-174, 2018

4 . 嵯峨井 俊, 小川 武則, 白淵 肇, 小嶋 郁穂, 村田 隆紀, 阪本 真弥, 高橋 昌宏, 西條 憲, 加藤 健吾, 中目 亜矢子, 大越 明, 東 賢二郎, 石井 亮, 香取 幸夫, 頭頸部原発骨肉腫の 6 例, 頭頸部外科 (査読あり) 27(3), 379-385, 2018

5 . 若盛 隼, 小川 武則, 白淵 肇, 阪本 真弥, 小嶋 郁穂, 村田 隆紀, 嵯峨井 俊, 中目 亜矢子, 大越 明, 東 賢二郎, 石井 亮, 白倉 真之, 石川 智彦, 香取 幸夫 MRI で悪性腫瘍箇所を同定し得た耳下腺多形腺腫由来癌の 1 例 頭頸部外科 (査読あり) 26(3)、389-393、2017

〔学会発表〕(計 2 件)

1、石井 亮, 小川 武則, 白淵 肇, 白倉 真之, 東 賢二郎, 中目 亜矢子, 大越 明, 嵯峨井 俊, 香取 幸夫 耳下腺および副咽頭間隙腫瘍をはじめとする頭頸部腫瘍に対する core needle biopsy の有用性 日本頭頸部癌学会、2017

2、石田 英一, 石井 亮, 六郷 正博, 東 賢二郎, 石川 智彦, 佐藤 亜矢子, 大越 明, 小川 武則, 香取 幸夫 頭頸部腺様嚢胞癌 63 例の臨床統計 日本耳鼻咽喉科学会、2018.

〔図書〕(計 1 件)

1 . 小川 武則, 常陸 真, 石井 亮, 石川 智彦, 六郷 正博, 中目 亜矢子, 石田 英一, 大越 明, 香取 幸夫、CT ガイド下の core needle biopsy JOHNS 34 巻 12 号 Page1678-1682(2018.12)

〔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 :

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：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等 <http://www.orl.med.tohoku.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：小川 武則

ローマ字氏名：Ogawa, Takenori

所属研究機関名：東北大学

部局名：病院

職名：講師

研究者番号(8桁): 50375060

研究分担者氏名：堀井 明

ローマ字氏名：Hori, Akira

所属研究機関名：東北大学

部局名：医学系研究科

職名：教授

研究者番号(8桁): 40249983

研究分担者氏名：齋木 由利子

ローマ字氏名：Saiki, Yuriko

所属研究機関名：東北大学

部局名：医学系研究科

職名：助教

研究者番号(8桁): 80311223

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。