

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：84427

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11231

研究課題名(和文)糖代謝からみた甲状腺癌の予後予測因子の検索

研究課題名(英文)Prognostic factors for thyroid cancer based on glucose metabolism

研究代表者

花本 敦 (Hanamoto, Atsushi)

地方独立行政法人大阪市民病院機構大阪市立総合医療センター(臨床研究センター)・臨床研究センター・医長

研究者番号：20625917

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)：甲状腺癌の予後予測因子として糖代謝について検討した。まず現在糖代謝の検査として保険適応となっているFDG-PETに関して検討を行った。この結果においては術前のFDG-PETにおいて集積の程度を表すSUVmaxや腫瘍代謝容積が大きいものは予後は不良であることが示された。更なる検討として摘出標本の免疫染色を施行した。Glucose Transporter 1, Lactate Dehydrogenase A, Monocarboxylate Transporter 4, Fatty acid synthetase, Ki-67に関して検討したが集積の程度での優位な染色の程度の差は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

甲状腺癌はハイリスク群とローリスク群に分けられ、ローリスク群は甲状腺葉切除+D1郭清、ハイリスク群は甲状腺全摘+頸部郭清+ヨード治療が推奨されている。しかし、両群ともに該当しない症例も多くあり、治療指針に関しては各施設にゆだねられている。この両群ともに該当しない症例をさらに細分化して、より正確な個別化治療ができることが望まれる。今回の研究でのFDGの集積の程度で更なる治療法の細分化ができる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We investigated glucose metabolism as a prognostic factor for thyroid cancer. First, we examined FDG-PET, which is currently covered by insurance as a glucose metabolism test. These results showed that preoperative FDG-PET with large SUVmax, which indicates the degree of accumulation, and large tumor metabolic volume had a poor prognosis. As a further study, immunostaining of the excised specimen was performed. Glucose Transporter 1, Lactate Dehydrogenase A, Monocarboxylate Transporter 4, Fatty acid synthetase and Ki-67 were examined, but no significant difference in the degree of staining was observed in the degree of accumulation.

研究分野：頭頸部腫瘍

キーワード：甲状腺癌 FDG-PET

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

多くの甲状腺乳頭癌は予後が良好であるが、一部はハイリスク群とされ再発転移を繰り返し、致命的となる。日本の甲状腺癌のガイドラインではハイリスク群は腫瘍の大きさが5 cm以上、周囲臓器浸潤を認めるもの、遠隔転移があるもの等と規定されている。しかしながら、これらの要素は臨床の状況からの要素であり、真に有効なバイオマーカーは同定されていないのが現状である。長年甲状腺癌の治療は、手術が第一であり、補助療法としてTSH抑制療法と放射性ヨード治療のみであった。しかし、近年分子標的薬である Sorafenib や Lenvatinib といった TKI (tyrosine kinase inhibitor) が投与可能となり、著効するといった報告がある。現在これらの治療薬の適応は根治切除不能症例で、なおかつ放射性ヨード治療抵抗性という制限がある。治療効果はあるので、今後適応も拡大してくる可能性もありうる。過去の文献によると、これらの TKI の予後予測因子として BRAF の mutation が検討されたが、予後予測には有益とは言えないといった結果となっている (Brose et al. Lancet 2014)。

甲状腺癌は比較的ゆっくりした増大を示す場合が多く、腫瘍マーカーとしてサイログロブリンが有益な場合も多い。しかし、サイログロブリンは分化度の高い癌細胞でしか産生されないとされ、また脱分化するとサイログロブリンは産生されなくなるとされている。過去の報告ではヨードシンチと FDG-PET での取り込みは逆相関するとされている (Feine et al. J Nucl Med 1996)。これはおそらく分化度が高く、好気性代謝がメインであるものか、あるいは分化度が低く、嫌気性代謝がメインになるものかと大きく分けることができると推察される。

2. 研究の目的

甲状腺乳頭癌の多くは予後良好であるが、10-20%は予後不良群とされる。甲状腺癌に有効な化学療法は長年存在しなかったが、2014年より TKI (tyrosine kinase inhibitor) である Sorafenib、2015年より Lenvatinib の投与が可能となった。甲状腺癌の治療のパラダイムシフトが起こる可能性が高い。現在の甲状腺癌のガイドラインでは、治療方針としてハイリスク、ローリスクの2群において治療が大きく分けられている。古典的な分類ではあるが、それに勝る予後予測因子は同定されていない。それは治療の主体が手術であったこと故である。有効な化学療法が出現したことにより生物学的な予後予測因子が希求されると想定される。今回は解糖系、最終的には FDG-PET を利用した甲状腺乳頭癌の予後予測因子の同定を目的とし研究を行う。

3. 研究の方法

甲状腺癌の新たな予後予測のバイオマーカーの探索を行う。糖代謝に関わるタンパク質の発現の程度、また糖代謝のイメージングである FDG-PET から得られるパラメーターが甲状腺癌の予後を予測する因子となりうるかを以下のように行う。

すでに当科での頭頸部腫瘍のデータベースより 2007年より 2015年かけての甲状腺腫瘍のデータを抽出している。2007年より FDG-PET/CT を施行しており、データの解析が可能である。同データの中で手術にて摘出された甲状腺乳頭癌症例は約 150 症例であり、これらの症例について FDG-PET と免疫染色、BRAF の解析対象とする。BRAF の変異は一般的に甲状腺癌のバイオマーカーの可能性があるとされているが、実際はバイオマーカーとはなっていない (Ito et al. Endocrine Journal 2009)。しかしながら、論文では調べられている場合が多い。パラフィンブロックより DNA を抽出し、BRAF の変異があるかを PCR 法にて検索を行う。

当科では以前より FDG-PET の研究を行っており、具体的には 2007年より FDG-PET/CT を施行しており、それ以後のデータに関しては解析可能である。また甲状腺癌は原則手術が第一選択となるので、手術検体を有しており、これらに関して免疫染色は可能である。おそらく解析可能な対象は 150-200 症例が解析対象となると考えられた。様々な理由で利用ができない症例が数十件発生すると想定し、最終的には 100 症例弱が解析対象になるのではないかと推定された。

免疫染色に関しては頭頸部癌と解糖系に関わるタンパク質に関して現在も解析を進めている。今回の検討では GLUT 1、LDHA、MCT4、FAS、といった好気性代謝と嫌気性代謝に関わる蛋白質に対する手術検体における免疫染色を行う。さらに甲状腺癌の治療には放射性ヨード治療が大きく関わってくるため、ヨード取り込みに関わるトランスポーターに関しても免疫染色を行う。パラフィンブロックを薄切し、免疫染色を行う。対象とするものはヨードの取り込みのトランスポーターである Sodium Iodide Symporter (放射性ヨード治療に関与している) 癌においてブドウ糖の取り込みに一番関与しているトランスポーターである Glucose Transporter 1 (GLUT1)、嫌気性代謝に関与している Lactate Dehydrogenase A (LDHA)、乳酸を細胞外に排出するトランスポーターである Monocarboxylate Transporter 4 (MCT4)、好気性代謝に関与している Fatty acid synthetase (FAS)、細胞周期関連蛋白質であり癌の増殖能力とも関連しているとされる Ki-67 を行う。

FDG-PET の解析に関して PET STAT という解析ソフトで集積の程度を示す SUVmax (腫瘍内の集積の最大点での集積の程度) や Metabolic Tumor Volume (腫瘍の総代謝容積) 等を算出することができる。このソフトウェアに追加での機能として不均一性の解析を加えることができる。不

均一性の研究は今の画像検索では発展途上の分野であり、不均一性が何を示しているかはいまだ不明な部分が多い。不均一性の解析には腫瘍がある程度円形に増大する必要があるが、甲状腺腫瘍はこの条件に合致し、解析する価値は高いと考えられる。

4. 研究成果

甲状腺乳頭癌81症例に関して術前のFDG-PETを解析した。男性36例、女性45例、年齢の中央値は63歳であった。SUVmaxの平均値は9.1、またMTVの平均値は12.3であった。術後再発を陽性としたROC解析においてSUVmaxはAUCは0.69、MTVはAUCが0.74と良好な結果を示した。高MTV群と低MTV群を比較すると高MTV群の方が優位に予後が良好な結果であった。不均一性についても検討を行ったが腫瘍代謝容積と比較しての有意性は認めなかった。甲状腺癌の治療としてのハイリスクとローリスクの間であり、治療法が明確に決まっていなかったグレーゾーンに属する症例のリスク分類が可能であるか検討した。グレーゾーンの中でSUVmax、MTVなどの各種パラメーターが予後と相関するか解析を行った。この結果においてはSUVmax、MTVともに高い群の方が予後不良であった。甲状腺癌のサンプリングを継続し解析ができる環境とした。FDG集積と代謝のバランスの変化、また予後不良群における代謝の状況やそれから得られる新たなバイオマーカーや治療のターゲットを同定するために、以下の蛋白質に対する免疫染色を行った。ヨードの取り込みのトランスポーターであるSodium Iodide Symporter (放射性ヨード治療に参与している)、癌においてブドウ糖の取り込みに一番関与しているトランスポーターであるGlucose Transporter 1 (GLUT1)、嫌気性代謝に関与しているLactate Dehydrogenase A (LDHA)、乳酸を細胞外に排出するトランスポーターであるMonocarboxylate Transporter 4 (MCT4)、好気性代謝に関与しているFatty acid synthetase (FAS)、細胞周期関連蛋白質であり癌の増殖能力とも関連しているとされるKi-67。これら蛋白質の発現と予後との相関は統計学上有意差を認めなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Takasugi J, Shimamura M, Koda T, Kishikawa T, Hanamoto A, Inohara H, Sato K, Morii E, Motomura M, Sakaguchi M, Nakatsuji Y, Mochizuki H.	4. 巻 57
2. 論文標題 Paraneoplastic Cerebellar Degeneration and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome Associated with Neuroendocrine Carcinoma of the Oropharynx.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 587-590
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Miyabe J, Hanamoto A, Tatsumi M, Hamasaki T, Takenaka Y, Nakahara S, Kishikawa T, Suzuki M, Takemoto N, Michiba T, Yoshioka Y, Isohashi F, Konishi K, Ogawa K, Hatazawa J, Inohara H.	4. 巻 108
2. 論文標題 Metabolic tumor volume of primary tumor predicts survival better than T classification in the larynx preservation approach.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 なし
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.13345.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Takenaka Y, Takemoto N, Oya R, Ashida N, Kitamura T, Shimizu K, Takemura K, Michiba T, Hanamoto A, Suzuki M, Yamamoto Y, Uno A, Inohara H.	4. 巻 7
2. 論文標題 Development and validation of a new comorbidity index for patients with head and neck squamous cell carcinoma in Japan.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 7297
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-017-07752-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tanaka H, Takenaka Y, Nakahara S, Hanamoto A, Fukusumi T, Michiba T, Takemoto N, Cho H, Yamamoto M, Yamamoto Y, Inohara H.	4. 巻 137
2. 論文標題 Age-adjusted Charlson comorbidity index as a prognostic factor of hypopharyngeal cancer treated with chemoradiation therapy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Acta Otolaryngol.	6. 最初と最後の頁 668-673
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/00016489.2016.1269946.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 平井崇士, 花本 敦, 鈴木基之, 武本憲彦, 道場隆博, 猪原秀典.	4. 巻 120
2. 論文標題 Tyrosine kinase inhibitorの治療効果 大阪大学における検討. 日本耳鼻咽喉科学会会報.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本耳鼻咽喉科学会会報.	6. 最初と最後の頁 1231-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 花本 敦.	4. 巻 89
2. 論文標題 FDG-PET/CTを用いた頭頸部癌の予後予測.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科・頭頸部外科.	6. 最初と最後の頁 872-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takenaka Y, Takemoto N, Yasui T, Yamamoto Y, Uno A, Miyabe H, Ashida N, Shimizu K, Nakahara S, Hanamoto A, Fukusumi T, Michiba T, Cho H, Yamamoto M, Inohara H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Transaminase Activity Predicts Survival in Patients with Head and Neck Cancer.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0164057.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 中原晋, 花本敦, 安井俊道, 竹中幸則, 山本佳史, 福角隆仁, 道場隆博, 猪原秀典.	4. 巻 26
2. 論文標題 甲状腺全摘直後の副甲状腺機能低下症に対するファレカルシトリールの有効性及び安全性.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 頭頸部外科	6. 最初と最後の頁 197-201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakahara S, Hanamoto A, Seo Y, Miyaguchi S, Yamamoto Y, Tomiyama Y, Yoshii T, Takenaka Y, Yoshioka Y, Isohashi F, Ogawa K, Inohara H.	4. 巻 46
2. 論文標題 Chemoradiotherapy with weekly low-dose docetaxel and cisplatin concurrent with radiation for patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma, followed by adjuvant chemotherapy for selected patients.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 903-910
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 笹井 有美子、山上 啓子、花本 敦、川北 理恵、中村 博昭、依藤 亨、金本 巨哲
2. 発表標題 甲状腺乳頭癌術後に濾胞癌を発症したPTEN過誤腫症候群の1例(会議録)
3. 学会等名 日本内分泌学会雑誌
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Atsushi Hanamoto, Junji Miyabe, Hidenori Inohara
2. 発表標題 Prognostic Value of Metabolic Tumor Volume in Thyroid Cancer,
3. 学会等名 AAO-HNSF annual meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 花本敦、鈴木基之、武本憲彦、道場隆博、平井崇、高野徹、猪原秀則
2. 発表標題 甲状腺乳頭癌におけるFDGの集積による予後予測
3. 学会等名 第49回甲状腺外科学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 花本 敦、岡崎鈴代、中村 恵、武田和也、本田芳大、山根有希子、杉本美香子、愛場庸雅
2. 発表標題 濾胞型乳頭癌の検討
3. 学会等名 第349回 大阪地方連合会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 花本 敦、三代康雄、岡崎鈴代、中村 恵、本田芳大、山根有希子、杉本美香子、愛場庸雅
2. 発表標題 シスプラチンによる急性腎障害の検討
3. 学会等名 第350回 大阪地方連合会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 花本 敦、三代康雄、岡崎鈴代、中村 恵、本田芳大、山根有希子、杉本美香子、愛場庸雅
2. 発表標題 甲状腺葉切除後の甲状腺機能に関する検討
3. 学会等名 第351回 大阪地方連合会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----