

令和元年5月19日現在

機関番号：82812

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20617

研究課題名(和文) 口腔がん組織マイクロアレイで新規個別化治療バイオマーカーを探索し臨床応用させる

研究課題名(英文) Research and clinically apply of novel personalized treatment biomarkers for oral cancer using tissue microarray

研究代表者

渡部 幸央 (Watabe, Yukio)

東京都立多摩総合医療センター(臨床研究・教育研修センター(臨床研究部))・歯科口腔外科・医員

研究者番号：50733490

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：Actinin-4が口腔がんの後発頸部リンパ節転移が高リスクな患者群を予測でき、予後予測因子となるか検討を行った。口腔がんの組織マイクロアレイを作成し、免疫染色でActinin-4タンパク質陽性と陰性に分類し、両群間で臨床病理学的所見、後発頸部リンパ節転移、予後との相関を解析した。後発頸部リンパ節転移例は11例(20%)で、死亡例は9例(16%)であった。Actinin-4陽性は55例中22例(40%)であった。Actinin-4陽性群では後発頸部リンパ節転移が有意に多かった。また、Actinin-4陽性群が陰性群と比べ有意に無病生存期間が短かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔癌組織マイクロアレイを用いて免疫染色をおこない後発頸部リンパ節転移に關与するバイオマーカーを抽出した。免疫染色は実臨床でもおこなわれている検査方法である。手術検体を用いて後発頸部リンパ節転移の予測をすることにより頸部郭清や術後補助療法の実施の根拠となり得る。個別化治療を推進していく上で意義のある研究成果が得られた。

研究成果の概要(英文)：Here we assessed expression of actinin-4, which has been implicated in cancer invasion and metastasis, to investigate whether actinin-4 may serve as a prognostic indicator. We investigated their clinical factors, immunohistochemically stained tumor samples for actinin-4, and performed association analysis. Actinin-4 expression was positively correlated with delayed cervical lymph node metastasis. Disease-free survival was significantly lower in patients who were positive for actinin-4 expression. Actinin-4 was an independent prognostic factor for disease-free survival in oral squamous cell carcinoma.

研究分野：口腔がん

キーワード：口腔がん 組織マイクロアレイ アクチン関連たんぱく質

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

口腔がん診療では個別化治療バイオマーカーが求められている

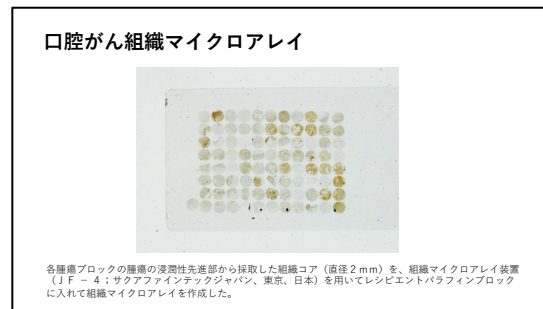
がんは早期に根治手術をしても再発・転移を来し予後不良となる場合がある。頸部郭清術や術前術後補助療法 of 明確な選択基準はなく、切除範囲の決定も摂食・嚥下機能や審美的問題もあり統一した見解は困難である。治療前後に再発・転移能を有する高悪性度口腔がんをバイオマーカーで選別できれば強力な治療を行う根拠となり、**個別化治療の実現、治療成績の向上**が望める。求められているのは予後予測バイオマーカーではなく**治療戦略を決定できる個別化治療バイオマーカー**であり、それは口腔がん治療のブレイクスルーとなる。

2. 研究の目的

口腔癌の個別化治療の実現、治療成績の向上のために口腔癌組織が搭載した組織マイクロアレイを作成して個別化治療バイオマーカー探索をおこなった。そしてバイオマーカーとしての有用性を検討した。

3. 研究の方法

2004年から2011年までに東京都立多摩総合医療センター歯科口腔外科口腔扁平上皮癌と診断され、根治的手術をおこなった患者136例を対象とした。そのうち術前化学療法を施行した47例、切除断端陽性の4例、局所再発した11例、手術検体が脱灰処理されていた19例を除いた55例を本研究の解析対象とした。診療記録を用いて臨床病理学的因子、治療経過を後ろ向きに調査した。本研究における主要エンドポイントを無病生存期間、副次エンドポイントを全生存期間とし、評価項目は年齢、性別、T分類、N分類、病理病期、分化度、YK分類、脈管侵襲の有無、リンパ管侵襲の有無、後発頸部リンパ節転移の有無とした。本研究は東京都立多摩総合医療センター倫理委員会で承認されたものである(#30-2)。



4. 研究成果

対象検体の組織型はすべて扁平上皮癌であった。全55例中、後発頸部リンパ節転移例は11例(20%)で、死亡例は9例(16%)、Actinin-4陽性は22例(40%)であった。術後観察期間は250日から4616日で、中央値は2339日であった。

① Actinin-4発現と臨床病理組織学的因子

Actinin-4発現と臨床病理学的所見との関連はTable1に示すとおりである。年齢(中央値65歳)、性別といった臨床的因子に加え、病理組織学的因子である脈管浸潤、リンパ管浸潤、Stage、浸潤度を示すYK分類、組織学的異型度(Grade分類)ではActinin-4発現との関連はみられなかった。

② Actinin-4発現と後発頸部リンパ節転移

Actinin-4発現陽性群が陰性群に比べ後発頸部リンパ節転移が有意に多かった。Actinin-4の発現と後発頸部リンパ節転移との間に相関がみられた

③ Actinin-4と予後との相関

Kaplan-Meier analysisでActinin-4発現陽性群と陰性群の間に全生存率(OS)の有意な差は見られなかった。しかし、無病生存率(DFS)ではActinin-4発現陽性群で有意な低下がみられた。

④ 口腔がん患者(Stage I-IV)での無病生存でのハザード比

臨床病理組織学的因子と無病生存についてコックス比例ハザードモデルではActinin-4のみに無病生存と有意なHRがみられた。年齢や他の病理組織学的因子では有意なHRはみられなかった。一般的に予後と関連があるとされている、Stage分類やT分類との多変量コックス多変量解析でもActinin-4が独立した無病生存の予測因子であった。

⑤ 後発頸部リンパ節転移予測に対する

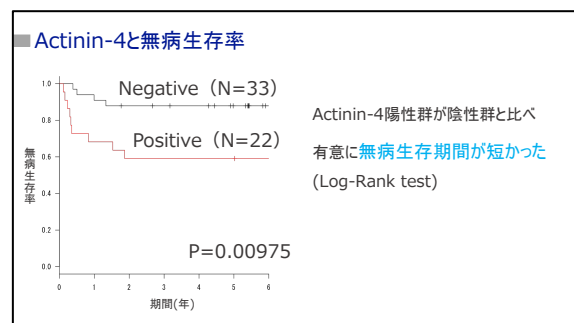
Actinin-4発現の感度・特異度

後発頸部リンパ節転移予測に対するActinin-4発現の感度は73%で特異度は68%であった

Actinin-4発現と後発頸部リンパ節転移の関連

	Actinin-4	
	(-)	(+)
後発頸部リンパ節転移 (-)	30(68%)	14(32%)
後発頸部リンパ節転移 (+)	3(27%)	8(73%)

Actinin-4陽性群は後発リンパ節転移が有意に多かった
(P=0.0186, Fisher's exact test)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 3 件)

- ① 松崎勇佑、渡部幸央、丹羽順子、小林大輔、神山勲、重松司朗、V-Y Advancement Flap により再建した上唇部基底細胞腺癌の 1 例、日本口腔外科学会雑誌、査読あり、64(11): 655-660 2018
- ② 松崎勇佑、渡部幸央、小林大輔、重松司朗、魚骨迷入による舌膿瘍の 1 例、歯科学報、査読あり、118(1)21-24 2018
- ③ 渡部幸央、鬼谷薫、松本暢久、林宰央、森川貴迪、恩田健志、薬師寺孝、大畠仁、高野伸夫、柴原孝彦、口腔扁平上皮癌の予後予測における術前末梢血リンパ球数・単球数比の有用性に関する単施設後ろ向き研究、日本口腔外科学会雑誌、査読あり、63(4): 185-192 2017

〔学会発表〕 (計 17 件)

- ① 松崎 勇佑、渡部幸央、丹羽順子、小林大輔、神山勲、重松司朗、柴原孝彦、口腔がんでの後発頸部リンパ節転移予測マーカーとしてのアクチン関連タンパク質発現の検討、第 37 回公益社団法人日本口腔腫瘍学会総会・学術大会 2019 年 1 月 24 日～25 日 長崎
- ② 渡部幸央、神山勲、市川秀樹、伊藤亜希、田中潤一、青木一充、松崎英雄、重松司朗、口腔癌患者の予後予測における Systemic inflammatory score の有用性に関する多施設後ろ向き研究、第 37 回公益社団法人日本口腔腫瘍学会総会・学術大会 2019 年 1 月 24 日～25 日 長崎
- ③ 品川翔太、小林大輔、石塚真士、清水博之、渡部幸央、神山勲、重松司朗、舌潰瘍を契機に発見された妊婦における第 2 期梅毒の 1 例、第 206 回公益社団法人日本口腔外科学会関東支部学術集会 2018 年 12 月 15 日 東京
- ④ 石塚真士、渡部幸央、品川翔太、清水博之、小林大輔、神山勲、重松司朗、頬神経から生じたと考えられた神経鞘腫の 1 例、第 63 回公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会 2018 年 11 月 2 日～4 日 千葉市
- ⑤ 林宰央、恩田健志、翁長欣子、渡部幸央、神尾崇、大畠仁、柴原孝彦、上顎洞内に生じた厚い骨殻を有する歯根嚢胞の 1 例、第 63 回公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会 2018 年 11 月 2 日～4 日 千葉市
- ⑥ 渡部幸央、小林大輔、神山勲、市川秀樹、伊藤亜希、田中潤一、青木一充、松崎英雄、重松司朗、口腔癌の予後予測における血液生化学的所見を組み合わせた非侵襲的栄養評価法の有用性、第 63 回公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会 2018 年 11 月 2 日～4 日 千葉市
- ⑦ 松崎 勇佑、渡部幸央、小林 大輔、神山 勲、重松 司朗、口腔がんにおける後発頸部リンパ節転移予測マーカーとしての Actinin-4 発現の検討、第 42 回日本頭頸部癌学会 2018 年 6 月 14 日～15 日 東京
- ⑧ 渡部 幸央、松崎 勇佑、小林 大輔、神山 勲、重松 司朗、進行口腔癌の予後因子における lymph node ratio の有用性に関する単施設後ろ向き研究、第 36 回公益社団法人日本口腔腫瘍学会総会・学術大会 2018 年 1 月 26 日 新潟市
- ⑨ 松崎 勇佑、渡部 幸央、小林 大輔、重松 司朗、大畠 仁、多摩総合医療センターにおける外科的矯正治療の臨床的検討、第 62 回公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術集会 2017 年 10 月 20 日～22 日 京都市
- ⑩ 渡部 幸央、松崎 勇佑、小林 大輔、神山 勲、重松 司朗、口腔癌患者における予後栄養指数の有用性-全身性炎症反応との関連-、第 62 回公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術集会 2017 年 10 月 20 日～22 日 京都市
- ⑪ 渡部 幸央、松崎 勇佑、重松 司朗、著しい開口障害を生じた難治性口腔咽頭潰瘍、第 203 回公益社団法人日本口腔外科学会関東支部学術集会 2017 年 5 月 27 日 東京
- ⑫ 渡部 幸央、松崎 勇佑、小林 大輔、神山 勲、重松 司朗、口腔扁平上皮癌の予後予測における Systemic Inflammatory Response の有用性に関する単施設後ろ向き研究、第 35 回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会 2017 年 1 月 26 日 福岡
- ⑬ 松崎 勇佑、小林 大輔、渡部 幸央、丹羽 順子、清水 博之、榊井 美奈、多田 和弘、神山 勲、重松 司朗、上唇に発生した基底細胞腺癌の 1 例、第 35 回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会 2017 年 1 月 26 日 福岡
- ⑭ 松崎 勇佑、渡部 幸央、丹羽 順子、榊井 美奈、小林 大輔、神山 勲、重松 司朗、舌異物迷入の 2 例、第 202 回公益社団法人日本口腔外科学会関東支部学術集会 2016 年 12 月 10 日 東京
- ⑮ 重松司朗、渡部幸央、清水博之、小林大輔、神山勲、頸部リンパ節多発転移をきたした 89 歳舌癌無担癌生存の 1 例、第 61 回公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会 2016 年 11 月 25 日～27 日 千葉市
- ⑯ 渡部 幸央、鬼谷 薫、松本 暢久、林 宰央、森川 貴迪、恩田 健志、薬師寺 孝、大畠 仁、高野 伸夫、柴原 孝彦、術前末梢血リンパ球数・単球数比は口腔扁平上皮癌患者の予後予測因子である、第 61 回公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会 2016 年 11 月 25 日～27 日 千葉市
- ⑰ 市川 友紀子、羽賀 淳子、石原 邦子、渡部 幸央、頭頸部癌放射線治療中の周術期口腔機能管理の一症例、第 65 回日本口腔衛生学会・総会 2016 年 5 月 27 日～29 日 東京

※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。