

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11407

研究課題名(和文) 頭頸部癌に対するREV7発現と新規治療標的としての意義

研究課題名(英文) REV expression as a biomarker for head and neck cancer

研究代表者

山下 拓 (Yamashita, Taku)

北里大学・医学部・教授

研究者番号：00296683

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)：頭頸部癌治療の主体となる化学放射線療法は、他癌腫と比較すると比較的良好な結果を得る。しかし、全体の5年生存率は50～60%にとどまる。頭頸部癌では化学放射線療法の奏功がその後の予後を規定しており、奏効率改善が予後改善に直結する。本研究では、化学放射線療法の耐性機構である、DNA損傷後のDNA修復亢進を抑制するDNA損傷トランスに着目した。そのうちのDNA乗り越え修復に関与するRev7の発現を確認し、予後との関連を検討した。中咽頭癌において、Rev7発現と予後の関連は指摘できなかった。しかし、p16陰性中咽頭癌ではRev7高発現群で5年生存率が悪いことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

他癌腫(卵巣癌、精巣癌など)ではRev7高発現群で予後が悪いことが報告されている。頭頸部癌においては、Rev7と予後に関する報告はなく、今回特に中咽頭癌で検討を行った。中咽頭癌はp16発現が治療感受性や予後と相関することが分かっており、最新のTNM分類にも反映された。本研究では、予後が悪いとされるp16陰性中咽頭癌においてRev7が高発現である傾向が示された。他の頭頸部癌においてもRev7発現と治療感受性や予後の関連が示され、Rev7ノックダウンによりそれらが改善するのであれば創薬につなげていける可能性もあると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Chemoradiotherapy is the main treatment of head and neck cancer. Head and neck cancer is often treated with chemoradiotherapy compared to other carcinomas. However, the 5-year survival rate for overall head and neck cancer remains at 50-60%. In head and neck cancers, response to chemoradiotherapy defines the subsequent prognosis. Therefore, the improvement in response rate is directly related to the improvement in prognosis. In this study, we focused on a mechanism of chemoradiotherapy resistance, DNA damage tolerance, which inhibits enhanced DNA repair after DNA damage. We identified the expression of Rev7, which is involved in DNA overload repair, and examined its association with prognosis. We couldn't point out any association between Rev7 expression and prognosis in mesopharyngeal cancer. However, it was suggested that 5-year survival was worse in the Rev7 high expression group of non-HPV-related mesopharyngeal cancer.

研究分野：頭頸部癌

キーワード：REV7 バイオマーカー 頭頸部癌

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌の治療は手術と化学放射線療法が主体となる。頭頸部は発声や嚥下などの機能面、部位的特殊性による審美面などから、化学放射線療法が選択される症例が多くある。化学放射線療法の感受性は比較的良好な癌種であるが、全体の5年生存率は50~60%にとどまる。頭頸部癌では化学放射線療法に対する奏功・非奏功はその後の予後に影響を与える重要な因子であることが報告されており、治療感受性の向上、奏効率改善は予後の改善に重要で、治療強度を下げることであれば同等の効果を得た上で、副反応の軽減、機能温存に役立つ有用な治療戦略となりうる。我々は、化学放射線療法に対する耐性機構の1つとして、腫瘍細胞におけるDNA損傷後のDNA修復亢進が強く関わっていることに着目し、DNA修復を阻害することにより治療感受性が向上することを確認した。今回は、白金製剤をはじめ多くの化学療法薬により引き起こされる1本鎖DNA損傷の修復に着目した。DNA損傷には様々な修復方法があるが、DNA複製中の場合は損傷の修復に伴う複製の遅延は細胞死などの状況を招くため、修復は後回しにしてDNA合成を優先することが望ましい。このDNA合成を続ける仕組みをDNA損傷トレランスという。他癌種にて、DNA損傷トレランスに關与するRev7を抑制することによって化学放射線療法の感受性が上がるという報告が散見されるため、頭頸部癌での状況を確認することとした。

2. 研究の目的

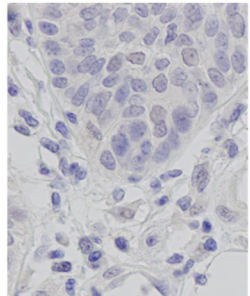
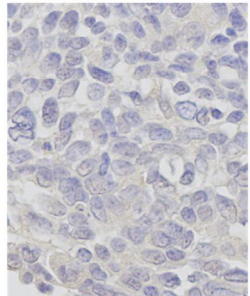
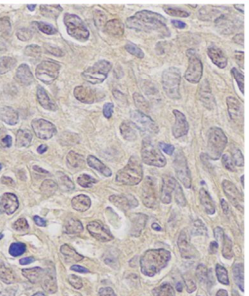
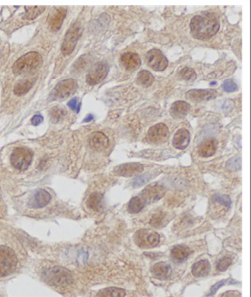
化学放射線療法では、主に放射線によるDNA2本鎖損傷および化学療法薬によるDNA1本鎖損傷により抗腫瘍効果を得る。それに対する耐性機構として腫瘍細胞ではDNA損傷後のDNA修復亢進が起こるが、DNA複製中の場合、損傷の修復に伴う複製の遅延により細胞死などの状況を招くため、修復は後回しにしてDNA合成を優先する。DNA損傷の複製停止を回避しDNA合成を続けるという仕組みをDNA損傷トレランスといい、損傷乗り越え修復とプレートスイッチ修復という2種類の方法がある。損傷乗り越え修復に關与するRev7は、細胞周期、転写因子制御などに関わることも知られているが、悪性腫瘍においては化学放射線療法感受性に關与し予後不良因子の1つである。卵巣癌や精巣癌、DLBCLなどで、Rev7抑制による化学放射線療法の増感効果が認められている。現在まで、頭頸部癌領域におけるRev7発現の關連の報告はほぼなく、本研究では頭頸部癌におけるRev7の役割を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

- (1)臨床検体を用いて、頭頸部癌におけるRev7の発現の状況を確認することとした。そして、Rev7発現による臨床的意義、特に予後予測因子や化学放射線療法の感受性予測因子としての有用性を検討する。当科で治療を受けた頭頸部癌患者の初回治療前に行った診断目的に採取した生検組織検体を用いた。組織内のRev7蛋白、Ki-67蛋白、p53蛋白、p16蛋白の発現レベルを免疫染色で明らかにする。それらの発現と腫瘍悪性度や化学放射線療法の感受性、予後との關連について統計学的検討を行う。
- (2)頭頸部癌細胞株を用いて、shRNAにおけるRev7ノックダウン効果をWB法で確認する。また、Rev7ノックダウンによるin vitroおよびin vivoでの細胞増殖抑制効果(化学放射線療法増感効果)を検討する。

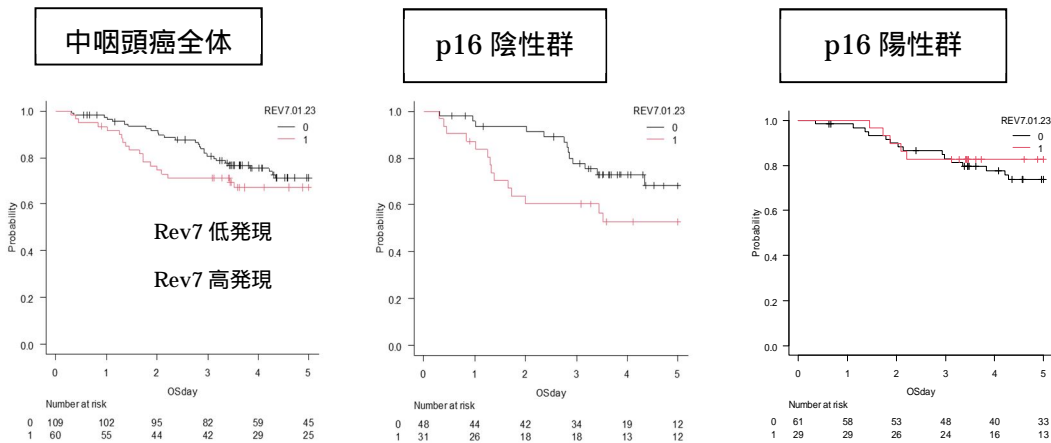
4. 研究成果

- (1)研究成果
本研究の成果は、3(1)の内容にとどまった。

低発現		高発現	
Score 0 negative	Score 1 weak	Score 2 medium	Score 3 strong
			

上記が、免疫染色によるRev7発現の程度である。上記のように4段階に分け評価した。

年齢や性別、喫煙歴や飲酒歴では発現に有意差は認められなかった。また、進行の度合いや初発時の頸部転移の有無によっても有意差は認めなかった。さらに、中咽頭癌に注目して検討した。中咽頭癌では HPV 関連癌が非関連癌と比較して、明らかに化学放射線療法の感受性が良いことが示されているためである。同じく年齢や性別喫煙歴や飲酒歴、進行の度合いや初発時の頸部転移の有無による Rev7 発現の有意差は認めなかった。また、5 年生存率でも有意差は認められなかった。p16 陽性群と、p16 陰性群のそれぞれで 5 年生存率を比較したが、有意差は認められなかった。しかし、p16 陰性群では p 値 = 0.0707 と Rev7 高発現群の予後が悪い傾向を認めた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 初山香保、宮本俊輔、清野由輩、松木崇、堤翔平、鈴木綾子、山下拓
2. 発表標題 HPV関連癌とREV7発現の検討
3. 学会等名 第43回頭頸部癌学会
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
研究分担者	村雲 芳樹 (Murakumo Yoshiki) (40324438)	北里大学・医学部・教授 (32607)	