

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09390

研究課題名(和文) 頭頸部癌頸部リンパ節転移制御を目指した機能温存治療法の開発と臨床応用に向けた発展

研究課題名(英文) Development toward clinical application of functional preservation therapy for control of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer.

研究代表者

荒木 幸仁 (Araki, Koji)

防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・耳鼻咽喉科学・教授)

研究者番号：70317220

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：腫瘍溶解型センダイウイルス(BioKnife)の有効性に関する検討を行った。原発巣に対する単独治療効果、原発巣に対する治療後の腫瘍特異的免疫誘導による転移抑制効果、原発巣に対する治療によるセンチネルリンパ節転移抑制効果、を検討した。

では頭頸部扁平上皮癌細胞株に対するin vitro、in vivoにおける治療効果を認めた。については、舌扁平上皮癌疑似遠隔転移モデルにおける有意な遠隔転移抑制効果を認め、そのメカニズムとしてCD8陽性細胞誘導を認めた。ではリンパ流によるセンチネルリンパ節移行、有意なリンパ節転移抑制効果を証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は頭頸部癌におけるSNを標的とした低侵襲治療の可能性を示した。これまでのSNを標的とした治療法の研究は、他領域を含めほとんど行われておらず、本研究では腫瘍溶解性ウイルスを用いることで、学術的な独自性の高い研究成果が得られた。SNNSや経口的手術自体が本邦を中心として発展してきた技術であり、日本発の新規治療戦略として、今後国際的に発展可能な研究テーマである。また本研究では頭頸部癌を標的としているが、他領域でも広く応用可能な治療戦略であり、汎用性や発展性は極めて広い研究である。

研究成果の概要(英文)：The efficacy of oncolytic Sendai virus (BioKnife) was investigated. We investigated (1) the efficacy of treatment against primary tumors, (2) the efficacy of suppression of distant metastasis by induction of tumor-specific immunity after treatment against primary tumors, and (3) the efficacy of suppression of sentinel lymph node metastasis by treatment against primary tumors.

(1) We observed therapeutic effects for primary regions on squamous cell carcinoma cell lines of the head and neck in vitro and in vivo. (2) The induction of CD8-positive cells was found to be the mechanism of inhibition of distant metastasis in a distant metastasis model of squamous cell carcinoma of the tongue. (3) The migration of BioKnife to sentinel node by lymphatic flow and significant inhibition of lymph node metastasis were demonstrated.

研究分野：耳鼻咽喉科頭頸部外科

キーワード：センチネルリンパ節 頭頸部癌 腫瘍溶解性ウイルス センダイウイルス

1. 研究開始当初の背景

頸部リンパ節転移(LNM)は頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)患者の最重要予後決定因子であり、特に臨床的 N0 症例での LNM の正確な診断や制御は最重要課題である。近年 Sentinel Node Navigation Surgery (SNNS)が注目され、乳癌や悪性黒色腫、胃癌等で臨床応用が進んでいる。頭頸部癌では潜在的リンパ節転移や後発転移も比較的多く、予想外のリンパ節転移を認める症例もあり、SNNS の有用性は高い。現状では臨床的 N0 症例における診断技術としての位置づけであるが、LNM 予防や早期 LNM への新しい治療戦略としてセンチネルリンパ節 (SN) を標的とした治療が効果的ではないかと考えられる。

また近年、頭頸部癌治療における機能温存への関心が強まり、原発巣に対する機能温存治療が試みられている。化学放射線療法や分子標的薬治療などとともに注目されているのが、原発巣に対する経口的切除術である。米国を中心に手術支援ロボットを用いた Transoral robotic surgery (TORS)は普及しつつある。我々の開発した Transoral videolaryngoscopic surgery (TOVS)は、ロボットより安価な内視鏡を用い、TORS と同様の切除を可能とする手術環境であり、咽喉頭癌に対する喉頭機能温存手術として症例を重ね、良好な治療成績を報告してきた。

この原発巣に対する経口的低侵襲手術と、LNM に対する SN を標的とした低侵襲治療を組み合わせることで、頭頸部癌に対する新しい低侵襲治療戦略を確立することが可能ではないかと発想し、本研究を計画した。

2. 研究の目的

本研究は頭頸部癌における SN を標的とした低侵襲治療の開発を目的としている。これまでの SN を標的とした治療法の研究は、他領域を含めほとんど行われていない。本研究では原発巣に対する新規治療法として期待される uPA 活性依存的腫瘍溶解性センダイウイルス (rSeV/dMFct14 (uPA2), 通称“BioKnife”)による頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)における頸部リンパ節転移抑制効果についての検討を目的として行われた。

3. 研究の方法

原発巣に対する BioKnife の治療効果を検討した。HNSCC 細胞株に対する in vitro、in vivo における治療効果についてそれぞれ検討を行い、その抗腫瘍効果、ならびに安全性を検討した。

HNSCC 頸部リンパ節マウスモデルにおいて、腫瘍溶解に伴う腫瘍特異的免疫誘導による転移抑制効果を検討した。疑似遠隔転移モデルを用い、遠隔転移抑制効果の検討を行った。またそのメカニズムについての検討を併せて行った。

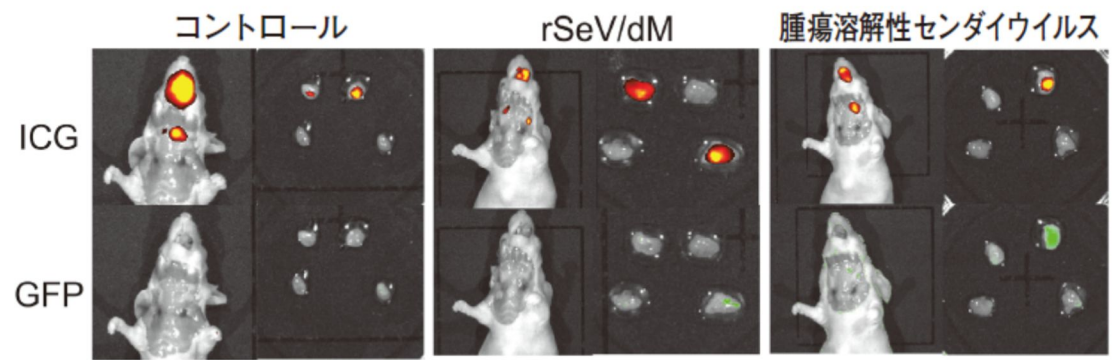
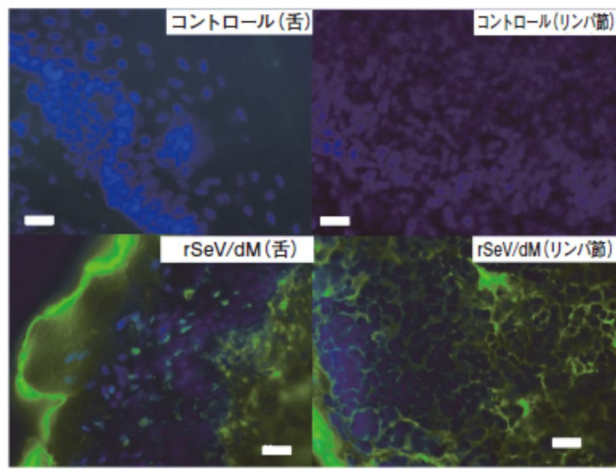
原発巣への BioKnife 注入による SN へのリンパ流による移行、ならびにリンパ節転移抑制効果を検討した。

4. 研究成果

BioKnife は in vitro において HNSCC 細胞株に対し、経時的観察では、細胞膜融合・細胞死を誘導していた。コントロールウイルスと比べ有意に高く、力価依存的な抗腫瘍効果を示した。In vivo 実験におけるヒト舌癌ヌードマウス同所移植モデルでの原発巣に対する抗腫瘍効果の検討では、対照群と比較して有意な抗腫瘍効果を示し、生存期間を有意に延長した。BioKnife の血液や肝臓、腎臓への移行性は極く微量であり、安全であると考えられた。

頭頸部扁平上皮癌疑似転移マウスモデルを確立し、BioKnife の原発巣注入による疑似転移巣の抑制効果を検討したところ、有意な転移抑制効果を認めた。細胞傷害性 T 細胞アッセイでは腫瘍溶解性センダイウイルス群で有意にエフェクター細胞が殺細胞効果を示した。脾臓におけるフローサイトメトリー解析では、ウイルス投与による免疫担当細胞の誘導を認め、免疫組織化学的染色で腫瘍溶解性センダイウイルス群の疑似転移巣内に CD8 細胞浸潤を確認した。本研究により、腫瘍溶解性センダイウイルスは原発巣のみならず、遠隔転移を標的とした治療も可能であることが示された。

舌癌 LNM マウスモデルにおける In vivo 実験では、原発巣への注入による SN への移行を確認した(図)。コントロール群と比較し、有意な LNM 抑制効果を示し、ウイルス感染した LNM 内でのアポトーシスの誘導を検出した。BioKnife は原発巣のみならず、LNM を標的とした治療も可能であることが示された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10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 1件）

1. 著者名 Suzuki Hiroshi, Araki Koji, Matsui Toshiyasu, Tanaka Yuya, Uno Kosuke, Tomifuji Masayuki, Yamashita Taku, Satoh Yasushi, Kobayashi Yasushi, Shiotani Akihiro	4. 巻 10
2. 論文標題 TrkA inhibitor promotes motor functional regeneration of recurrent laryngeal nerve by suppression of sensory nerve regeneration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-72288-w	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 荒木 幸仁	4. 巻 123
2. 論文標題 内視鏡下経口的咽喉頭部分切除術（transoral videolaryngoscopic surgery: TOVS）の現状と展望	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本耳鼻咽喉科学会会報	6. 最初と最後の頁 435～442
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3950/jibi inkoka.123.435	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 荒木 幸仁	4. 巻 71
2. 論文標題 Field cancerization	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本気管食道科学会会報	6. 最初と最後の頁 380～381
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2468/jbes.71.380	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 Araki Koji, Tomifuji Masayuki, Shiotani Akihiro, Hirano Shigeru, Yokoyama Junkichi, Tsukahara Kiyooki, Homma Akihiro, Yoshimoto Seichi, Hasegawa Yasuhisa	4. 巻 42
2. 論文標題 Minimally invasive surgery for laryngopharyngeal cancer: Multicenter feasibility study of a combination strategy involving transoral surgery and real time indocyanine green fluorescence navigated sentinel node navigation surgery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Head & Neck	6. 最初と最後の頁 254～261
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/hed.25993	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 Kimura Eiko, Araki Koji, Tomifuji Masayuki, Tanaka Yuya, Uno Kosuke, Yamashita Taku, Shiotani Akihiro	4. 巻 47
2. 論文標題 Value of transoral surgery for human papillomavirus-mediated oropharyngeal cancer: validation of a new staging system in Japanese patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of International Medical Research	6. 最初と最後の頁 5048 ~ 5059
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0300060519866594	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 Yuya, Araki Koji, Tanaka Shingo, Miyagawa Yoshihiro, Suzuki Hiroshi, Kamide Daisuke, Tomifuji Masayuki, Uno Kosuke, Kimura Eiko, Yamashita Taku, Ueda Yasuji, Shiotani Akihiro	4. 巻 18
2. 論文標題 Sentinel Lymph Node Targeted Therapy by Oncolytic Sendai Virus Suppresses Micrometastasis of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in an Orthotopic Nude Mouse Model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1430 ~ 1438
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-18-1372	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 Miyagawa Yoshihiro, Araki Koji, Yamashita Taku, Tanaka Shingo, Tanaka Yuya, Tomifuji Masayuki, Ueda Yasuji, Yonemitsu Yoshikazu, Shimada Hideaki, Shiotani Akihiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Induction of cell fusion/apoptosis in anaplastic thyroid carcinoma in orthotopic mouse model by urokinase specific oncolytic Sendai virus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Head & Neck	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) 10.1002/hed.25769	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 Araki Koji, Tomifuji Masayuki, Uno Kosuke, Suzuki Hiroshi, Tanaka Yuya, Tanaka Shingo, Kimura Eiko, Shiotani Akihiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Feasibility of transnasal flexible carbon dioxide laser surgery for laryngopharyngeal lesions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	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) 10.1016/j.anl.2019.01.008	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 Yuya, Araki Koji, Tanaka Shingo, Miyagawa Yoshihiro, Suzuki Hiroshi, Kamide Daisuke, Tomifuji Masayuki, Uno Kosuke, Harada Eiko, Yamashita Taku, Ueda Yasuji, Inoue Makoto, Shiotani Akihiro	4. 巻 41
2. 論文標題 Oncolytic Sendai virus induced tumor specific immunoresponses suppress "simulated metastasis" of squamous cell carcinoma in an immunocompetent mouse model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Head & Neck	6. 最初と最後の頁 1676 ~ 1686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hed.25642	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 Araki Koji, Suzuki Hiroshi, Uno Kosuke, Tomifuji Masayuki, Shiotani Akihiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Gene Therapy for Recurrent Laryngeal Nerve Injury	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 316 ~ 316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes9070316	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19件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 荒木 幸仁, 山崎 直弥, 富藤 雅之, 宇野 光祐, 原田 栄子, 廣川 祥太郎, 長谷部 正之, 塩谷 彰浩
2. 発表標題 トラニラストによるTransoral Laser Microsurgery術後肉芽形成防止効果の検討
3. 学会等名 第121回日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荒木 幸仁, 宇野 光祐, 富藤 雅之, 塩谷 彰浩
2. 発表標題 【シンポジウム 7】耳鼻咽喉科における最近の レーザーの進歩: 再発性気道乳頭腫に対するレーザーを用いた手術治療
3. 学会等名 LASER WEEK IN KOCHI (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中 雄也 , 荒木 幸仁 , 田中 伸吾 , 宮川 義弘 , 鈴木 洋 , 上出 大介 , 富藤 雅之 , 宇野 光 祐 , 木村 栄子 , 山下 拓 , 上田 泰次 , 塩谷 彰浩 .
2. 発表標題 Sentinel Lymph Node Targeted Therapy by Oncolytic Sendai Virus Suppresses Micrometastasis of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in an Orthotopic Nude Mouse Model.
3. 学会等名 第14回頭頸部癌基礎研究会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荒木 幸仁 , 富藤 雅之 , 塩谷 彰浩 , 平野 滋 , 横山 純吉 , 塚原 清彰 , 本間 明宏 , 吉本 世 一 , 長谷川泰久
2. 発表標題 咽喉頭癌に対する低侵襲手術の多施設共同研究 経口的切除術と術中 ICG 蛍光法センチネルリンパ節生検術
3. 学会等名 第30回日本頭頸部外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長谷部 正之, 荒木 幸仁, 宇野 光祐, 犬塚 義亮, 犬塚 絵理, 塩谷 彰浩, 栗田 昭宏, 富藤 雅之
2. 発表標題 当院でTOVS による経口的瘻管摘出術を施行した下咽頭梨状陥凹瘻の4例
3. 学会等名 第33回日本口腔咽喉科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荒木幸仁
2. 発表標題 【シンポジウム 3 ロボットおよび経口的頭頸部腫瘍手術の現状と展望】内 視鏡下経口的咽喉頭部分切除術(TOVS) の現状と展望.
3. 学会等名 第120 回日本耳鼻咽喉科学会,
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荒木 幸仁 , 富藤 雅之 , 宇野 光祐 , 塩谷 彰浩 .
2. 発表標題 耳鼻咽喉科領域 におけるレーザー医療の進歩と課題 喉頭癌に対するレーザー切除術.
3. 学会等名 第40 回日本 レーザー医学会,
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荒木 幸仁 , 富藤 雅之 , 宇野 光祐 , 塩谷 彰浩
2. 発表標題 パネルディスカッション 2 咽喉 頭診療の最近の話題】咽喉頭疾患への低侵襲手術.
3. 学会等名 第71 回日本気管食道科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎 直弥, 荒木 幸仁, 富藤 雅之, 宇野 光祐, 原田 栄子, 廣川 祥太郎, 塩谷 彰浩
2. 発表標題 Transoral laser microsurgery における切除断端病理診断と局所再発の相関.
3. 学会等名 第43 回日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomifuji Masayuki, Yasuhisa Hasegawa, Araki Koji, Shiotani Akihiro, Shigeru Hirano, Junkichi Yokoyama, Kiyooki Tsukahara, Akihiro Homma, Seichi Yoshimoto.
2. 発表標題 The multicenter feasibility study of novel minimally invasive strategy combination with transoral surgery and ICG fluorescence-navigated sentinel node biopsy in laryngopharyngeal cancer.
3. 学会等名 ISNS2018: The 10th International Sentinel Node Society Biennial Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuya Tanaka, Koji Araki, Shingo Tanaka, Yoshihiro Miyagawa, Hiroshi Suzuki, Daisuke Kamide, Masayuki Tomifuji, Kosuke Uno, Eiko Harada, Taku Yamashita, Yasuji Ueda, Makoto Inoue, Akihiro Shiotani.
2. 発表標題 Migration of Oncolytic Sendai Virus into Sentinel Lymph Node and Suppression of Lymph Node Metastasis in an Orthotopic Nude Mouse Model of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.
3. 学会等名 ISNS2018: The 10th International Sentinel Node Society Biennial Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koji Araki, Masayuki Tomifuji, Akihiro Shiotani
2. 発表標題 Transoral Videolaryngoscopic Surgery (TOVS): Indication, limitation and outcome.
3. 学会等名 3rd congress of International Guild of Robotic & Endoscopic Head and Neck Surgery (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koji Araki, Daisuke Mizokami, Akihiro Shiotani.
2. 発表標題 Gene Therapy and Novel Drug Therapy for Laryngotracheal Stenosis - Basic Animal Study.
3. 学会等名 The 20th WCBIP/WCBE World Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koji Araki, Masayuki Tomifuji, Akihiro Shiotani.
2. 発表標題 In Office Flexible Endoscopic Carbon Dioxide Laser Surgery for Laryngopharyngeal Diseases.
3. 学会等名 The 20th WCBIP/WCBE World Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuya Tanaka, Koji Araki, Shingo Tanaka, Yoshihiro Miyagawa, Hiroshi Suzuki, Daisuke Kamide, Masayuki Tomifuji, Kosuke Uno, Eiko Harada, Taku Yamashita, Yasuji Ueda, Makoto Inoue, Akihiro Shiotani.
2. 発表標題 Sentinel Lymph Node Targeted Therapy by Oncolytic Sendai Virus Suppresses Micrometastasis of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in an Orthotopic Nude Mouse Model.
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荒木 幸仁, 富藤 雅之, 宇野 光祐, 塩谷 彰浩.
2. 発表標題 再発性気道乳頭腫に対する手術治療: 当科の 治療方針と外来日帰り手術の有用性.
3. 学会等名 第70 回日本気管食道科学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中 雄也, 荒木 幸仁, 田中 伸吾, 宮川 義弘, 鈴木 洋, 上出 大介, 富藤 雅之, 宇野 光祐, 原田 栄子, 山下 拓, 上田 泰次, 井上 誠, 塩谷 彰浩.
2. 発表標題 腫瘍溶解性センダイウイルス原発巣治療後の腫瘍免疫誘導による頭頸部癌遠隔転移抑制効果の検討
3. 学会等名 第70 回日本気管食道科学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荒木 幸仁, 長谷川 泰久, 塩谷 彰浩, 富藤 雅之, 平野 滋, 横山 純吉, 塚原 清彰, 本間 明宏, 吉本 世一
2. 発表標題 咽喉頭癌に対する経口的切除術とインドシアニングリーン蛍光 法センチネルリンパ節生検術による低侵襲手術の多施設共同研究
3. 学会等名 第20 回 SNNS 研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中 雄也, 荒木 幸仁, 田中 伸吾, 宮川 義弘, 鈴木 洋, 上出 大介, 富藤 雅之, 宇野 光佑, 原田 栄子, 山下 拓, 上田 泰次, 井上 誠, 塩谷 彰浩
2. 発表標題 舌癌頸部リンパ 節転移マウスモデルにおける腫瘍溶解性センダイウイルスによるセンチネル リンパ節転移標的治療
3. 学会等名 第20 回SNNS 研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Koji Araki, Akihiro Shiotani	4. 発行年 2021年
2. 出版社 IntechOpen	5. 総ページ数 19
3. 書名 Pharynx - Diagnosis and Treatment	

〔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	塩谷 彰浩 (Shiotani Akihiro) (80215946)	防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・耳鼻咽喉科学・教授 (82406)	
研究分担者	宇野 光祐 (Uno Kosuke) (20464828)	防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・病院耳鼻咽喉科科・講師 (82406)	
研究分担者	富藤 雅之 (Tomifuji Masayuki) (80327626)	防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・病院耳鼻咽喉科科・講師 (82406)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------