

平成 21 年 6 月 9 日現在

研究種目：	基盤研究(C)
研究期間：	2007 ～ 2008
課題番号：	19591996
研究課題名(和文)	頭頸部扁平上皮癌におけるプロスタグランジン代謝及びその受容体と臨床的意義
研究課題名(英文)	Prostaglandin metabolites and their receptors and clinical significance in head and neck squamous cell carcinoma
研究代表者	
	河田 了 (Kawata Ryou)
	大阪医科大学・医学部・准教授
	研究者番号： 40224787

研究成果の概要：ヒト頭頸部扁平上皮組織を用いて、シクロキシゲナーゼ(COX)系の代謝およびその受容体について検討した。COX-2は正常組織と比較して癌組織に強い発現が認められ、特に癌細胞そのものに強い発現を認めた。COXの下流酵素であるプロスタグランジンE合成酵素(mPGES)も癌細胞、特にその核周囲に強い発現を認め、COX-2とPGESの連関が示唆された。COX-2、mPGESともに高分化癌で強い発現がみられた。RT-PCRによる検討でも、COX-2、mPGESともに高分化癌の方が高い値を示した。リンパ節転移の有無で、COX-2ではNOで高い値を示した。PGE2の受容体は4種類の受容体すべてにおいて癌細胞に発現がみられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
19年度	2,600,000	780,000	3,380,000
20年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：プロスタグランジン，頭頸部癌，シクロキシゲナーゼ，アラキドン酸
プロスタグランジン受容体

1. 研究開始当初の背景

(1) 1991年にシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)が発見され、COX代謝に関する研究は新しい展開をみせた。従来からCOX代謝が癌に関わることが示唆されていたが、アスピ

リンの大腸がんにも及ぼす影響をみた大規模な疫学調査でその関連性が明らかにされ、時期を同じくCOX-2が発見されたことから、COX-2と癌との関連が大いに注目された。

(2) 頭頸部扁平上皮癌では、海外も含め

て COX-2 の報告は少数例で、PGs 合成酵素、レセプターの報告はまったくない。他癌腫でも COX から下流の研究もようやく着手されたばかりである。

2. 研究の目的

(1) まず頭頸部扁平上皮癌における PGs 系の代謝を明らかにするとともに、癌のアラキドン酸代謝を詳細に検討する

(2) 具体的には、COX-1 および COX-2、さらにその下流酵素である PGES、PGDS の存在を明らかにする。また PGs の受容体として、EP、DP の存在を明らかにする。それらを臨床データと比較検討する。

(3) 頭頸部扁平上皮癌における、COX、PGs などの関連薬剤が臨床に応用できる可能性があるかを検討する。

3. 研究の方法

(1) 材料として、頭頸部扁平上皮癌（口腔癌、咽頭癌、喉頭癌）患者の癌組織を用いた。組織採取は壊死組織を含まない腫瘍先進部を採取するようにする。また手術時に採取する場合は、他の治療（放射線療法、化学療法など）の影響を受けていない症例を選択する。病理組織学的（HE 染色）検査で、癌の分化度、癌実質・間質の割合、壊死組織の有無などを検討した。各症例の臨床データ（T 分類、N 分類、転帰など）の資料を保存した。

(2) COX-1、COX-2、mPGES、の免疫組織学的検討。

(3) COX-2、mPGES の RT-PCR それぞれについて臨床的データと比較検討した。

(4) PGES 免疫組織学的検討。PGE2 のレセプターは 4 種類、PGD2 のレセプターは 2 種類同定されており、それらの頭頸部扁平上皮癌での発現を検討する。

4. 研究成果

(1) COX-1、COX-2 の発現（免疫組織学的検討）

COX-2 は dysplasia と比較して癌組織に強い発現が認められた。癌組織のなかでは、間質の細胞ではなく癌細胞そのものに強い発現を認めた。癌細胞の中では核周囲に強い発現が認められた。組織学的分化度では高分化型ほど強い発現が認められた。それに対して COX-1 の発現も見られたものの特徴的な分布を認めなかった。

(2) mPGES-1 の発現（免疫組織学的検討） COX-2 と同様の傾向が認められた。mPGES-1 も dysplasia と比較して癌組織に強い発現が認められた。癌組織では、間質の細胞ではなく癌細胞そのものに強い発現を認めた。癌細胞の中では核周囲に強い発現が認められた。組織学的分化度では高分化型ほど強い発現が認められた。

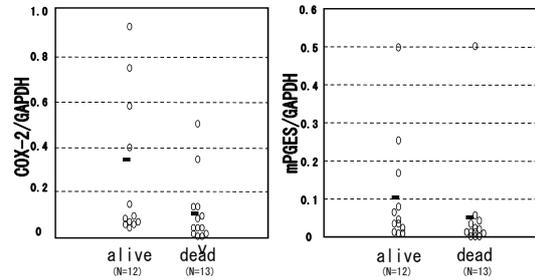
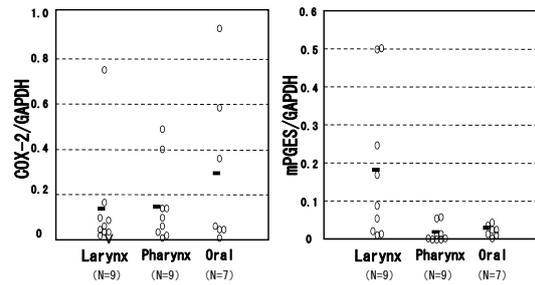
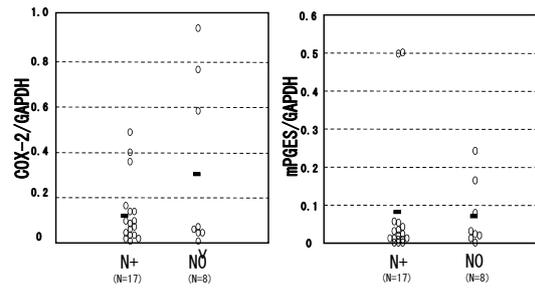
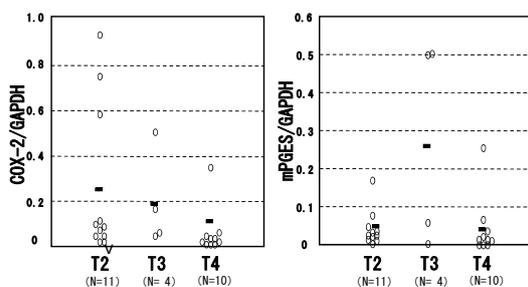
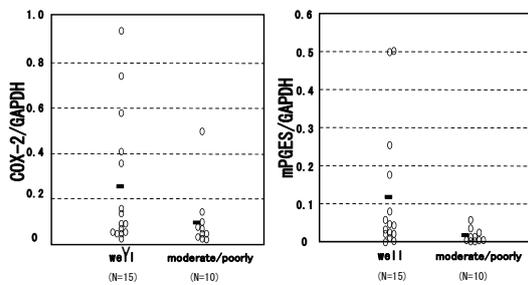
(3) COX-2 と mPGES-1 の発現部位 Double immunofluoresense を用いて、COX-2 と mPGES-1 の発現部位を検討したところ、COX-2 と mPGES-1 の発現部位は一致し、特に核周囲の細胞質に強い発現が認められ、しかも、COX-2 と mPGES-1 の発現の強さは関連していた。

(4) EP の発現（免疫組織学的検討） EP のサブタイプは 4 種類存在（EP1、EP2、EP3、EP4）するが、いずれの EP も頭頸部扁平上皮癌で発現していた。そのなかでも EP1、EP2 が EP3、EP4 と比較して強い発現が認められた。その発現部位は COX-2 および mPGES-1 と同様に核周囲の細胞質に強い発現が認められた。

(5) mRNA の発現（RT-PCR） RT-PCR を用いて、COX-2/GAPDH 比および mPGES-1/GAPDH 比を検討した。腫瘍の部位別（喉頭癌、咽頭癌、口腔癌）では COX-2、mPGES

ともに差異を認めなかった。腫瘍の大きさ (T 分類) でも COX-2、mPGES ともに差異を認めなかった。リンパ節転移の有無 (N 因子) では COX-2 では NO 症例が N+ 症例と比較して有意に高い値を示した。一方、mPGES は有意な差異を認めなかった。組織学的分化度では、COX-2、mPGES ともに高分化癌が中/低分化癌と比較して有意に高い値を示した。さらに5年生存でみたが、COX-2、mPGES ともに差異を認めなかった。

以上の検討から、頭頸部扁平上皮癌組織の COX-2、および mPGES が過剰発現した。しかもその発現部位は類似しており、COX 系代謝における連関が示唆された。また高分化癌や NO 症例で高発現であることは注目される。癌の化学予防として期待されていた COX-2 阻害剤がその副作用の面から問題が生じたことから、その下流である PGES あるいは EP を阻害する薬剤が副作用の少ない癌予防薬として期待される。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 1 件)

- ① Kawata R., Hyo S., Araki M., Takenaka H.: Expression of cyclooxygenase-2 and microsomal prostaglandin E synthase-1 by head and neck squamous cell carcinoma: Clinical correlates Arch Otolaryngol Head Neck submitted. (2009) (査読有)

[学会発表] (計1件)

- ① Kawata R, Hyo S, Takenaka H : 12th
Japan-Korea joint meeting of
otorhinolaryngology-head and neck surgery.
Nara, 2008 4 5

6. 研究組織

(1) 研究代表者

河田 了 (Kawata Ryou)
大阪医科大学・医学部・准教授
研究者番号 : 40224787

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

李 昊哲 (Lee Kotetsu)
大阪医科大学・医学部・助教
研究者番号 : 10368087