

令和 5 年 5 月 18 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09883

研究課題名(和文) HPV関連中咽頭癌の予後因子の解明とリキッドバイオプシーによる治療効果予測の検討

研究課題名(英文) Elucidation of prognostic factors for HPV-associated oropharyngeal carcinoma and prediction of treatment response by liquid biopsy.

研究代表者

水町 貴論 (Mizumachi, Takatsugu)

北海道大学・医学研究院・客員研究員

研究者番号：00507577

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)：頭頸部扁平上皮癌症例において、Schlafen family member 11 (SLFN11)陽性は陰性例に比べ全生存期間とむ増悪生存期間は有意に良好であった。HPV関連中咽頭癌では非関連中咽頭癌と比べSLFN11陽性の割合が有意に高かった。HPV感染がSLFN11の高発現に関与している可能性やHPV関連中咽頭癌の良好な治療感受性にSLFN11が関与している可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HPV感染により発症した中咽頭癌は喫煙、飲酒により発症した中咽頭癌とは臨床病態や分子生物学的特徴が大きく異なる。HPV関連中咽頭癌は非関連癌に比べて予後は良好であるが、一部のHPV関連中咽頭癌においては遠隔転移をきたし予後不良症例も存在する。HPV関連中咽頭癌は本邦のみならず世界的にも発症数は急増傾向にあり、発症や転移機構の解明が待たれるところである。本研究においてHPV関連中咽頭癌とSchlafen family member 11 (SLFN11)遺伝子との関係を明らかにすることができた意義は大きいと思われる。

研究成果の概要(英文)：HPV-associated oropharyngeal carcinomas had a significantly higher rate of Schlafen family member 11 (SLFN11) positivity than non-associated oropharyngeal carcinomas. HPV infection is involved in the high expression of SLFN11 and that SLFN11 is involved in the favorable treatment sensitivity of HPV-associated oropharyngeal carcinoma.

研究分野：頭頸部癌

キーワード：頭頸部癌 中咽頭癌 HPV

1. 研究開始当初の背景

中咽頭扁平上皮癌は従来からのリスクファクターである喫煙、飲酒による発症が世界的に減少傾向にあるにもかかわらず、新しいリスクファクターである HPV 感染の増加に伴い発症数は急増傾向にある。HPV 感染により発症した中咽頭癌は喫煙、飲酒により発症した中咽頭癌とは臨床病態や分子生物学的特徴が大きく異なる。HPV 関連中咽頭癌は非関連癌に比べてリンパ節転移しやすい傾向にあるにもかかわらず、放射線治療や化学療法に対する感受性が良好で予後も良好である。

2017 年に改訂された UICC による TNM 分類では中咽頭癌を HPV 関連癌と非関連癌を別々に取り扱うことになった。HPV 関連癌の分類には HPV を直接検出する方法でなく、HPV 感染の代理マーカーであり手技が簡便である p16 の免疫組織染色にて判定することになった。また HPV 関連中咽頭癌は予後が良好であることから、p16 陽性中咽頭癌症例を対象に治療強度を下げる治療 "de-escalation therapy" が可能であるかを検証する臨床試験が国内外で行われているが、p16 陽性中咽頭癌症例の一部には予後不良例も存在するため p16 陽性のみで治療強度を下げてしまうことにより不利益を被る症例も存在するものと思われる。このため、治療前検査によって "de-escalation therapy" が可能となる症例と予後不良症例を判別できるようになることが望まれる。

申請者は国内で先駆けて HPV 関連中咽頭癌に関する臨床研究を数多く行ってきており、その成果は多くの英文誌で引用されている (Mizumachi T, et al. Int J Clin Oncol, 2013、ほか)。日本人症例も欧米と同様に HPV 関連中咽頭癌症例は急増傾向にあること、p16 陽性中咽頭癌は p16 陰性中咽頭癌と比べ予後は有意に良好であることなどを明らかにしてきた (図 1, Mizumachi T, et al. Int J Clin Oncol, 2017)。しかし、p16 陽性中咽頭癌症例のうち 18% が HPV DNA 陰性であり、p16 陽性/HPV 陰性の症例は p16 陽性/HPV 陽性の症例に比べ予後が不良であることも明らかにした。p16 は HPV 感染と関連なく発現することもあるが、その機序は不明である。また、p16 陽性中咽頭癌症例の一部には予後不良例も存在するが、予後不良となる因子は現在のところ明らかになっていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は HPV 関連中咽頭癌症例に対する "de-escalation therapy" が可能となる症例と予後不良症例を治療前検査によって明らかにし、世界中で急増する HPV 関連中咽頭癌症例に対する個別化治療を可能とすることである。

3. 研究の方法

北海道大学病院中咽頭扁平上皮癌症例における根治治療施行後に生じた遠隔転移について検討を行った。

中咽頭扁平上皮癌において化学放射線治療施行例について有害事象の検討を行った。

カルボプラチンおよびセツキシマブ併用の放射線治療を行った症例について治療効果および有害事象について検討を行った。

頭頸部癌、中咽頭癌における Schlafen family member 11 (SLFN11) の発現を解析した。

4. 研究成果

・北海道大学病院中咽頭扁平上皮癌症例における根治治療施行後に生じた遠隔転移について検討を行った。305 例中 15 例 (4.9%) に遠隔転移を認めた。15 例のうち HPV 陽性が 6 例、陰性が 9 例であった。海外の報告においても遠隔転移の生じる割合は HPV 陽性例と陰性例の間で差がなかったことが報告されており、当科症例においても同様の結果となった。

・中咽頭扁平上皮癌の治療において化学放射線治療が行われることが多いが、治療成績の向上のためには治療中の有害事象に注意する必要がある。中咽頭癌、下咽頭癌症例にてシスプラチンを同時併用する化学放射線療法施行症例において、3 系脂肪酸高配合栄養機能食品の口腔粘膜炎と栄養障害に対する有用性の検討を行った。3 系脂肪酸高配合栄養機能食品投与群は対照群と比べ体重減少率の改善、口腔粘膜炎の改善を認め、体重減少や口腔粘膜炎の改善に寄与する可能性が示唆された。

・化学放射線治療はシスプラチンを同時併用することが標準的であるが、併存疾患等にてシスプラチン投与が困難な場合はカルボプラチンや EGFR 阻害薬であるセツキシマブを併用することがある。カルボプラチンおよびセツキシマブ併用の放射線治療を行った症例について検討を行っ

た。有害事象のプロファイルは併用薬剤で異なるが管理可能であり、放射線単独よりは有用であると考えられた。

頭頸部扁平上皮癌症例において、Schlafen family member 11 (SLFN11)陽性は陰性例に比べ全生存期間とむ増悪生存期間は有意に良好であった。HPV 関連中咽頭癌では非関連中咽頭癌と比べ SLFN11 陽性の割合が有意に高かった。HPV 感染が SLFN11 の高発現に關与している可能性や HPV 関連中咽頭癌の良好な治療感受性に SLFN11 が關与している可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Noriyuki Fujima, Yukie Shimizu, Daisuke Yoshida, Satoshi Kano, Takatsugu Mizumachi, Akihiro Homma, Koichi Yasuda, Rikiya Onimaru, Osamu Sakai, Kohsuke Kudo, Hiroki Shirato	4. 巻 68
2. 論文標題 Multiparametric Analysis of Tumor Morphological and Functional MR Parameters Potentially Predicts Local Failure in Pharynx Squamous Cell Carcinoma Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Med Invest	6. 最初と最後の頁 354-361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2152/jmi.68.354	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 Takayoshi Suzuki, Satoshi Kano, Masanobu Suzuki, Shinichiro Yasukawa, Takatsugu Mizumachi, Nayuta Tsushima, Kanako C Hatanaka, Yutaka Hatanaka, Yoshihiro Matsuno, Akihiro Homma	4. 巻 -
2. 論文標題 Enhanced Angiogenesis in Salivary Duct Carcinoma Ex-Pleomorphic Adenoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Oncol	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) 10.3389/fonc.2020.603717	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 Koichi Yasuda, Hideki Minatogawa, Yasuhiro Dekura, Seishin Takao, Masaya Tamura, Nayuta Tsushima, Takayoshi Suzuki, Satoshi Kano, Takatsugu Mizumachi, et al	4. 巻 62
2. 論文標題 Analysis of acute-phase toxicities of intensity-modulated proton therapy using a model-based approach in pharyngeal cancer patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Radiat Res	6. 最初と最後の頁 329-337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rraa130	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 Jun Taguchi, Yasushi Shimizu, Shin Ariga, Tomohiro Goda, Yoshihito Ohhara, Rio Honma, Takuro Noguchi, Satoshi Takeuchi, Ichiro Kinoshita, Toraji Amano, Takatsugu Mizumachi, Satoshi Kano, Miki Takahara, Takahisa Abe, Akihiro Homma, Hirotochi Dosaka-Akita	4. 巻 26
2. 論文標題 Phase II trial of combination treatment with S-1/cetuximab in patients with platinum-ineligible recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 51-58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-020-01788-6	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 Yuji Nakamaru, Masanobu Suzuki, Satoshi Kano, Takatsugu Mizumachi, Nayuta Tsushima, Takayoshi Suzuki, Aya Honma, Akira Nakazono, Shogo Kimura, Rikiya Onimaru, Koichi Yasuda, Hiroki Shirato, Akihiro Homma	4. 巻 48
2. 論文標題 The role of endoscopic resection for selected patients with sinonasal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 131-137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2020.06.014	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 Yuki Saito, Ryuichi Hayashi, Yoshiyuki Iida, Takatsugu Mizumachi, et al	4. 巻 126
2. 論文標題 Optimization of therapeutic strategy for p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: Multi-institutional observational study based on the national Head and Neck Cancer Registry of Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer	6. 最初と最後の頁 4177-4187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cncr.33062	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 Hamauchi S, Yokota T, Mizumachi T, Onozawa Y, Ogawa H, Onoe T, Kamijo T, Iida Y, Nishimura T, Onitsuka T, Yasui H, Homma A.	4. 巻 24
2. 論文標題 Safety and efficacy of concurrent carboplatin or cetuximab plus radiotherapy for locally advanced head and neck cancer patients ineligible for treatment with cisplatin.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 468-475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-018-01392-9	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 Fujima N, Shimizu Y, Yoshida D, Kano S, Mizumachi T, Homma A, Yasuda K, Onimaru R, Sakai O, Kudo K, Shirato H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Machine-Learning-Based Prediction of Treatment Outcomes Using MR Imaging-Derived Quantitative Tumor Information in Patients with Sinonasal Squamous Cell Carcinomas: A Preliminary Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers (Basel).	6. 最初と最後の頁 E800
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11060800	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 Fujima N, Homma A, Harada T, Shimizu Y, Tha KK, Kano S, Mizumachi T, Li R, Kudo K, Shirato H.	4. 巻 19
2. 論文標題 The utility of MRI histogram and texture analysis for the prediction of histological diagnosis in head and neck malignancies.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Imaging	6. 最初と最後の頁 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40644-019-0193-9	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 水町貴論, 加納里志, 本間明宏, 赤澤美樹子, 長谷川千春, 城陽子, 岡本千秋, 熊谷聡美, 西村雅勝, 高崎裕代, 武田宏司, 安田耕一, 湊川英樹, 出倉康裕, 鬼丸力也, 白土博樹, 福田諭	4. 巻 46
2. 論文標題 頭頸部癌化学放射線療法におけるEPA高配合栄養機能食品(プロシユア)の有用性の検討	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 癌と化学療法	6. 最初と最後の頁 685-689
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 水町貴論	4. 巻 35
2. 論文標題 【甲状腺・副甲状腺-知りたいこと・知っておかねばならないこと】腺腫様甲状腺腫の取り扱い方	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JOHNS	6. 最初と最後の頁 735-738
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 加納里志, 森田真也, 中丸裕爾, 水町貴論, 対馬那由多, 鈴 崇祥, 中園彬, 福田篤, 安田耕一, 鬼丸力也, 白土博樹, 本間明宏	4. 巻 45
2. 論文標題 当科における局所進行外耳道扁平上皮癌の治療成績の検討	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 頭頸部癌	6. 最初と最後の頁 300-304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5981/jjhnc.45.300	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0件

〔図書〕 計1件

1. 著者名 水町貴諭、本間明宏	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日経メディカル開発	5. 総ページ数 718
3. 書名 ガイドライン外来診療2019	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------