

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：32607

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18743

研究課題名(和文) HPV関連頭頸部癌とREV7発現の検討

研究課題名(英文) Examination of REV7 expression in mesopharyngeal cancer

研究代表者

初山 香保 (Momiya, Kaho)

北里大学・医学部・助教

研究者番号：50748663

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：当科で治療を行った中咽頭癌症例を用いてREV7発現と予後の関係を検討した。まず、p16陽性癌は45%、p16陰性癌は55%と従来の報告と同様の割合だった。次に、REV7低発現群は66%、REV7低発現群は34%だった。REV7発現と患者背景因子に関連のある項目はなかった。REV7発現とp16発現にも関連はなかった。REV7発現と予後に関しては、全症例におけるREV7発現と予後には関連がなかった。p16ステータス別に予後を検討したところ、p16非関連癌ではREV7高発現群の予後が悪く、p16関連癌ではREV7低発現群の予後が悪かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、遺伝子修復に関わる多機能タンパクであるREV7は、様々な癌腫において高発現であると予後が悪い、また治療抵抗性が高いということが報告されてきた。頭頸部癌領域でのREV7に関わる研究は乏しく、今回我々は中咽頭癌における検討を開始した。中咽頭癌の治療感受性に関して大きな因子はp16発現の有無である。中咽頭癌全体ではREV7発現と予後に関連はなかったが、p16発現の有無で分類するとp16非関連癌ではREV7高発現群の、p16関連癌ではREV7低発現群の予後が悪いことが分かった。これは新しい発見であり、今後REV7発現の抑制で治療抵抗性を変えられる可能性が示唆される有意義な結果と言える。

研究成果の概要(英文)：We investigated the relationship between REV7 expression and prognosis using cases of mesopharyngeal carcinoma treated in our department.

First, p16 positive and p16 negative cancers were 45% and 55%, respectively, similar to previous reports. Second, there was no relationship between REV7 expression and patient background factors. There was also no relationship between REV7 expression and p16 expression.

Finally, with regard to REV7 expression and prognosis, there was no between REV7 expression and prognosis in all patients; when prognosis was examined by p16 status, the REV7 high expression group had a worse prognosis in p16 negative cancers and the REV7 low expression group in p16 positive cancers.

研究分野：Head and Neck Surgery

キーワード：REV7 mesopharyngeal cancer

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、頭頸部領域のヒト乳頭腫ウイルス (HPV) 関連癌が注目されている。特に化学放射線療法を行った際、HPV 非関連癌と比較して予後が良好であることが報告されている。一方、化学放射線療法は 1 本鎖及び 2 本鎖 DNA 損傷を起こすことにより抗癌作用を来す。癌はそれに対抗する DNA 損傷の修復を停止する機構を持ち、治療抵抗性を示す。

頭頸部癌は、発声や嚥下などの機能面や、部位的特殊性による審美面などから、治療として化学放射線療法が第 1 選択と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 年生存率はいまだ 50~60%にとどまる。しかし近年、中咽頭癌の HPV 関連癌である場合、高転移性である一方、化学放射線療法に高感受性であることが示された。p16 発現は予後因子としての臨床的意義も確立され、臨床病期分類にも反映されるようになったが、まだ選択する治療は同様である。頭頸部癌では化学放射線療法に対する奏効・非奏効はその後の予後に影響を与える重要な因子であることも報告されている。よって、化学放射線療法の感受性向上、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果た上で、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。治療の中心となる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 損傷の修復方法に DNA 損傷トランスラソがある。そのうち損傷乗り越え修復に関与する Rev7 についての複数の報告がある。Rev7 悪性腫瘍においては化学放射線療法感受性に関与し、予後不良因子の 1 つであることも知られている。頭頸部癌と Rev7 の関連についての報告は乏しいため中咽頭癌を用いて検討することとした。

2. 研究の目的

頭頸部癌の治療において、ウイルス関連癌と非関連癌では治療成績に差が出る。これまでの我々の研究では中咽頭癌において、p16 発現と Rev7 発現の程度によって 5 年生存率に有意差を認めている。p16 と Rev7 はそれぞれ細胞周期やがん抑制遺伝子の制御に関与すると考えられており、DNA 損傷修復過程でどのように関連するのかを検討することは新しい試みである。また、Rev7 の予後バイオマーカーとしての有用性や、強度を低減した治療法の開発の可能性を探索することが可能になる。シスプラチンを主体にした化学放射線療法が長年治療の軸となっているが、副作用も大きく、今後の超高齢化社会の到来を考慮すると治療の完遂率は下がると考えられ、症例によって治療強度を下げられることは頭頸部癌の予後改善につながると考えている。

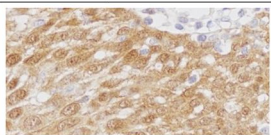
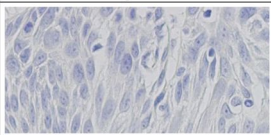
3. 研究の方法

臨床検体を用いて HPV 関連頭頸部癌および HPV 非関連頭頸部癌での p16 発現・Rev7 発現の状況を確認する。それらの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。また、それぞれの働きに関連があるのかを検討する。

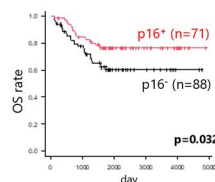
4. 研究成果

当科で根治治療を行った中咽頭癌 159 例を用いて検討を行った。p16 発現については、p16 陽性が 45%、陰性が 55%で、p16 陽性群の予後が有意に良かった。これは、従来の報告と同様である。

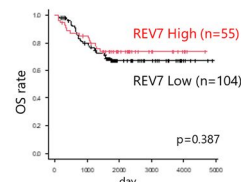
Immunohistochemical staining: p16

positive	negative
	
n=71 (45%)	n=88 (55%)

Relationship between p16 / REV7 expression and prognosis



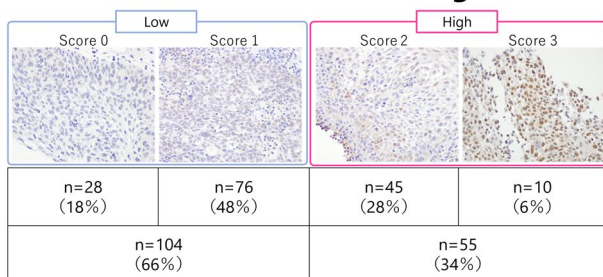
The p16+ group has a better prognosis than the p16- group.



There was no relationship between REV7 expression and prognosis.

REV7 発現に関しては、低発現群が 66%、高発現群が 34% だった。REV7 発現と患者背景因子（年齢・性別・飲酒歴・喫煙歴・p16 発現・進行度・頸部転移の有無・治療方法）には関連がなかった。

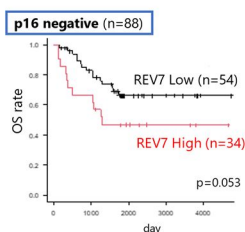
Immunohistochemical staining: REV7



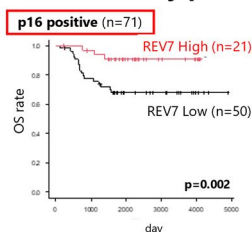
REV7 expression and patient background (n=159)			
	REV7 High (n=55)	REV7 Low (n=104)	p value
Age <65	20	43	0.611
≥65	35	61	
Male	44	83	1
Female	11	21	
Smoking Never	19	26	0.267
Ever	36	78	
Drinking Light / Moderate	22	28	0.107
Heavy	33	76	
Stage I + II	10	34	0.0628
III + IV	45	70	
Neck metastasis -	14	40	0.115
+	41	64	
p16 Positive	21	50	0.246
Negative	34	54	
Treatment Effectiveness CR	54	103	1
Remaining	1	1	

全症例では REV7 発現と予後に関連はなかったが、興味深いことに p16 ステータス別に分類すると p16 非関連癌では REV7 高発現群の、p16 関連癌では REV7 低発現群の予後がその他と比較して有意に悪かった。これは、飲酒喫煙がリスクとなる多段階発癌と、HPV が原因となるウイルス発癌の遺伝子損傷の差によるものと考えられた。

Relationship between REV7 expression and prognosis classified by p16 status

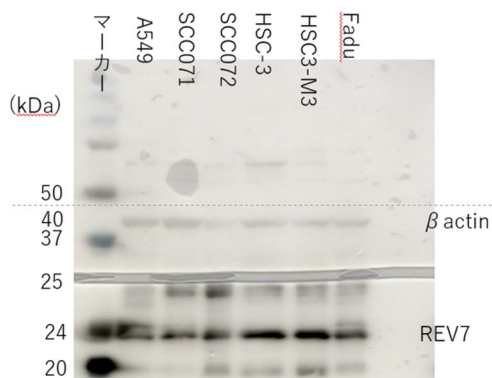


In the p16⁻ group, the REV7 high expression tended to be associated with poor prognosis.



In the p16⁺ group, the REV7 low expression was significantly associated with poor prognosis.

次に、臨床検体における結果が頭頸部癌細胞株でも同様の結果になるかの検討を開始した。p16 非関連癌は Fadu, Hsc-3 を、p16 関連癌は SCC071, SS072 を用いることとした。それぞれの細胞株でウエスタンブロットにより REV7 発現を確認した。



治療感受性の検討としてシスプラチンにてコロニー形成アッセイを行った。全ての細胞株で濃度依存性にコロニー形成が減少することが示された。REV7 発現の有無でこの結果がどのように変化するかを確認するため、それぞれの細胞株において REV7 をノックアウトしてシスプラチンを用いてコロニー形成アッセイを行うこととした。REV7 のノックアウトはベクター作成から行う必要があり、現在その過程を行っている最中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 初山香保
2. 発表標題 HPV関連中咽頭癌とREV7発現の検討
3. 学会等名 頭頸部癌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kaho Momiyama
2. 発表標題 Examination of REV7 expression in mesopharyngeal cancer
3. 学会等名 Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery (国際学会)
4. 発表年 2021年～2022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
---------------------------	-----------------------	----

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