

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09757

研究課題名（和文）鼻副鼻腔乳頭腫由来癌の癌化予測法確立と予測因子の網羅的解析

研究課題名（英文）The establishment of the method for predicting malignant transformation of sinonasal papilloma and comprehensive analysis of predictive factors

研究代表者

安松 隆治（Yasumatsu, Ryuji）

近畿大学・医学部・教授

研究者番号：00444787

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）：鼻・副鼻腔乳頭腫と癌合併乳頭腫ではSCCA1/SCCA2比のばらつきが大きく、カットオフ値を設定することが困難であった。乳頭腫と癌の割合が症例ごとに異なっていることが原因と考えられる。画像検査から乳頭腫由来癌を予測する方法の確立に関する課題については、乳頭腫、癌のMRI画像から予後や悪性度の解析を実施した。乳頭腫では特定の所見がある場合もあったが、乳頭腫由来癌では特徴的な画像所見は得られず、これらを鑑別するまでには至らなかった。遺伝子解析では、TP53が75%、APCは全例に認められた。ARID1A 75%、NF1 50%といったこれまで報告されていないがん抑制遺伝子の不活化変異を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

鼻・副鼻腔乳頭腫と癌合併乳頭腫でSCCA1/SCCA2比は明らかに異なっており、今後乳頭腫と癌成分の割合がとうMRI等の画像検査も併用することで推定できるようになれば、癌化の予測マーカーとして臨床応用出来る可能性はある。また、遺伝子解析ではTP53、APC以外にもARID1A 75%、NF1 50%といったこれまで乳頭腫由来癌では報告されていないがん抑制遺伝子の不活化変異を認めており、今後症例数を増やして解析すれば、将来的に予後不良な乳頭腫由来癌症例への個別化医療へと繋げていくことが可能となるかもしれない。

研究成果の概要（英文）：The SCCA1/SCCA2 ratio varied in nasal/sinonasal papillomas and papillomas associated with squamous cell carcinoma, making it difficult to set a cutoff value. This is due to the ratio of papilloma to cancer differs in each case. Regarding the establishment the method for predicting papillomas associated with SCC from the images, we analyzed the prognosis and malignant factors from MRI of papillomas and papillomas associated with SCC. Although there were some characteristic findings in papilloma, we could not find any predictive factors of malignant transformation. Comprehensive gene analysis revealed that TP53 was found in 75% and APC was found in all cases. In addition, inactivating mutations in tumor suppressor genes, which have not been reported in papilloma-derived cancers, such as ARID1A 75% and NF1 50%, were observed.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：鼻副鼻腔乳頭腫 乳頭腫由来癌 SCC抗原 遺伝子解析 画像診断

## 1. 研究開始当初の背景

鼻副鼻腔乳頭腫は鼻副鼻腔疾患の 3.5~9.8%を占める良性腫瘍である。このうち内反性乳頭腫が最も多く、1.2~24%の頻度で悪性腫瘍(乳頭腫由来癌)を合併するといわれている。乳頭腫由来癌の臨床的あるいは基礎的な問題点として、1. 内反性乳頭腫との鑑別が困難なことがあり、術前診断が容易ではない。2. 内反性乳頭腫の癌化メカニズムが不明で、一部の症例の予後が極めて不良である。といったことが挙げられる。臨床面においては、治療前に乳頭腫由来癌と診断されなかった割合は 25.5~40%にものぼる。生検を行うことで内反性乳頭腫の診断を得ることは容易であるが、腫瘍の先進部(深部)のみが癌化している場合など、手術前の生検、通常の画像検査だけでは癌としての診断を下すことが困難である。このことが診断、治療開始の遅れに繋がるため、乳頭腫由来癌を術前に高い精度で予測するための診断法の確立が必要である。また基礎的な面で見ると、中咽頭癌ではヒトパピローマウイルス(HPV 16/18)と発癌の関連性が示されているが、内反性乳頭腫の癌化メカニズムは十分に解明されていない。近年、内反性乳頭腫の癌化と HPV 16/18 の関連については否定的な意見が多く、我々の検討でも乳頭腫由来癌症例における HPV 16/18 の感染は 30 例中わずか 1 例のみであった。従って内反性乳頭腫がどのような分子生物学的機序で悪性転化を来すのか、通常の鼻副鼻腔癌と異なった遺伝子変異があるのか解析をすることが、将来的には乳頭腫由来癌の悪性度を考慮した治療アルゴリズムを確立するためには不可欠と考える。

## 2. 研究の目的

そこで本研究では、前述した問題点を解明するために以下について解析を行った。

- (1) 乳頭腫由来癌の予測を目的とした血液腫瘍マーカーの確立
- (2) レディオミクスに基づき画像検査から乳頭腫由来癌を予測する方法の確立
- (3) 内反性乳頭腫の癌化メカニズム解明のための遺伝子網羅的解析

## 3. 研究の方法

- (1) 乳頭腫由来癌の予測を目的とした腫瘍マーカーの確立

これまで我々は、内反性乳頭腫の腫瘍マーカー確立に関する研究を行い、扁平上皮癌に対する腫瘍マーカーである SCC 抗原が内反性乳頭腫症例における腫瘍マーカーとしても極めて有用であり、内反性乳頭腫では SCC 抗原構成タンパクの一つである SCCA1、癌では SCC2 が過剰発現することや血清 SCC 抗原とともに SCCA1、SCCA2 を測定し、その構成比を解析することが内反性乳頭腫と鼻副鼻腔癌の鑑別に有用であることを報告してきた。本研究では、すでに保存している乳頭腫由来癌症例の血清、組織中の SCC 抗原、SCCA1、SCCA2 を ELISA 法にて測定し、SCCA1/SCCA2 発現比を解析した。

- (2) レディオミクスに基づき画像検査から乳頭腫由来癌を予測する方法の確立

レディオミクスとは、医用画像から抽出した大量の画像特徴量と予後や悪性度との関連性を研究する分野である。我々は、この手法を用いて乳頭腫由来癌の存在を高精度で予測する方法を確立できるのではないかと考え、解析を行なった。

これまでに撮影した内反性乳頭腫、鼻副鼻腔癌の術前 MRI 画像における腫瘍領域のセグメンテーション

腫瘍領域から多数の画像特徴量を抽出

多数の画像特徴量から癌に関連性の高い特徴量を画像バイオマーカーとして選択

検証用患者群における画像バイオマーカーと悪性度を用いた教師あり機械学習による悪性度推定

- (3) 癌化メカニズム解明のための遺伝子網羅的解析

乳頭腫由来癌の凍結切除標本から HE 染色を行い、同一検体内の乳頭腫部、癌部をレーザーマイクロダイセクション法にて分離、DNA を抽出し、得られた DNA から全エクソシーケンシングを行い、遺伝子変異異常を同定した。

## 4. 研究成果

臨床検体(血液、組織)からタンパクを抽出し、SCCA1、SCCA2 タンパク量を解析した結果、鼻・副鼻腔乳頭腫症例では SCCA1 タンパク量が増加しているのに対して、癌合併乳頭腫症例では SCCA2 タンパク量の増加が認められた。ただ SCCA1/SCCA2 比でカットオフ値を設定することは困難であった。乳頭腫由来癌でも乳頭腫と癌成分の割合は、症例ごとに大きく異なっており、これが SCCA1/SCCA2 比にばらつきが生じた理由であると考えられる。

次に、レディオミクスに基づいた画像検査から乳頭腫由来癌を予測する方法の確立に関する課題については、60例あまりの乳頭腫、乳頭腫由来癌症例のMRI画像を収集し、予後や悪性度との関連について解析を実施した。乳頭腫については特徴的な画像所見である脳回様構造が認められたものもあったが、乳頭腫由来癌を予想可能となるまでの有意な結果は得られなかった。症例数不足が一因とも考えられるため、さらに症例の蓄積が必要と考えられた。

最後に乳頭腫由来癌への癌化メカニズム解明のための遺伝子網羅的解析は、乳頭腫由来癌3症例のFFPE標本から抽出した乳頭腫部分と癌部分のDNAをそれぞれアンプリコンシークエンスにて遺伝子変異解析を行った。結果として、既知の変異であるTP53は75%、APCは全例に認めた。またARID1A 75%、NF1 50%といったこれまで乳頭腫由来癌では報告されていない癌抑制遺伝子の不活化変異を認めた。こういった遺伝子変異が乳頭腫からの癌化に関与している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Wakasaki Takahiro, Manako Tomomi, Yasumatsu Ryuji, Hara Hirotaka, Toh Satoshi, Masuda Muneyuki, Yamauchi Moriyasu, Kuratomi Yuichiro, Nishimura Emi, Takeuchi Toranoshin, Matsuo Mioko, Jiromaru Rina, Hashimoto Kazuki, Komune Noritaka, Nakagawa Takashi	4. 巻 17
2. 論文標題 Effectiveness and safety of weekly paclitaxel and cetuximab as a salvage chemotherapy following immune checkpoint inhibitors for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A multicenter clinical study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0271907
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0271907	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 NAKANO TAKAFUMI, YASUMATSU RYUJI, HASHIMOTO KAZUKI, KUGA RYOSUKE, HONGO TAKAHIRO, YAMAMOTO HIDETAKA, MATSUO MIOKO, WAKASAKI TAKAHIRO, JIROMARU RINA, MANAKO TOMOMI, TOH SATOSHI, MASUDA MUNEYUKI, YAMAUCHI MORIYASU, KURATOMI YUICHIRO, TAURA MASAHIKO, TAKEUCHI TORANOSHIN, NAKAGAWA TAKASHI	4. 巻 42
2. 論文標題 Real-world Experience With Pembrolizumab for Advanced-stage Head and Neck Cancer Patients: A Retrospective, Multicenter Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 3653 ~ 3664
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticanres.15854	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 MATSUO MIOKO, YASUMATSU RYUJI, MASUDA MUNEYUKI, YAMAUCHI MORIYASU, WAKASAKI TAKAHIRO, HASHIMOTO KAZUKI, JIROMARU RINA, MANAKO TOMOMI, NAKAGAWA TAKASHI	4. 巻 36
2. 論文標題 Five-year Follow-up of Patients With Head and Neck Cancer Treated With Nivolumab and Long-term Responders for Over Two Years	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 1881 ~ 1886
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/invivo.12907	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 Kogo Ryunosuke, Manako Tomomi, Iwaya Takeshi, Nishizuka Satoshi, Hiraki Hayato, Sasaki Yasushi, Idogawa Masashi, Tokino Takashi, Koide Ayaka, Komune Noritaka, Yasumatsu Ryuji, Nakagawa Takashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Individualized circulating tumor <sc>DNA</sc> monitoring in head and neck squamous cell carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 3960 ~ 3968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.4726	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 Hongo Takahiro, Yamamoto Hidetaka, Tanabe Mika, Yasumatsu Ryuji, Kuga Ryosuke, Miyazaki Yoshiko, Jiromaru Rina, Hashimoto Kazuki, Tateishi Yuki, Sonoda Koh-Hei, Nakagawa Takashi, Oda Yoshinao	4. 巻 Publish Ahead of Print
2. 論文標題 High-risk HPV-related Squamous Cell Carcinoma in the Conjunctiva and Lacrimal sac	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 1~11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001857	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 Jiromaru Rina, Yasumatsu Ryuji, Yamamoto Hidetaka, Kuga Ryosuke, Hongo Takahiro, Nakano Takafumi, Manako Tomomi, Hashimoto Kazuki, Wakasaki Takahiro, Matsuo Mioko, Nakagawa Takashi	4. 巻 Publish Ahead of Print
2. 論文標題 A clinical analysis of oropharyngeal squamous cell carcinoma: a single-institution's experience	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Archives of Oto-Rhino-Laryngology	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00405-021-07236-z	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 Murayama Yuriko, Kamitani Takeshi, Sagiyama Koji, Yamasaki Yuzo, Hida Tomoyuki, Matsuura Yuko, Yasumatsu Ryuji, Yamamoto Hidetaka, Yabuuchi Hidetake, Ishigami Kousei	4. 巻 144
2. 論文標題 Evaluation of MR imaging findings differentiating parotid basal cell adenomas from other parotid tumors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 109980 ~ 109980
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejrad.2021.109980	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 UCHI RYUTARO, JIROMARU RINA, YASUMATSU RYUJI, YAMAMOTO HIDETAKA, HONGO TAKAHIRO, MANAKO TOMOMI, SATO KUNIAKI, HASHIMOTO KAZUKI, WAKASAKI TAKAHIRO, MATSUO MIOKO, NAKAGAWA TAKASHI	4. 巻 41
2. 論文標題 Genomic Sequencing of Cancer-related Genes in Sinonasal Squamous Cell Carcinoma and Coexisting Inverted Papilloma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 71 ~ 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.14752	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 Yasumatsu Ryuji, Jiomaru Rina, Hongo Takahiro, Uchi Ryutaro, Wakasaki Takahiro, Matsuo Mioko, Taura Masahiko, Nakagawa Takashi	4. 巻 140
2. 論文標題 A clinical analysis of sinonasal squamous cell carcinoma: a comparison of de novo squamous cell carcinoma and squamous cell carcinoma arising from inverted papilloma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Oto-Laryngologica	6. 最初と最後の頁 698 ~ 703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016489.2020.1758342	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1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 内龍太郎、次郎丸梨那、安松隆治、本郷貴大、山元英崇、中川尚志
2. 発表標題 鼻副鼻腔乳頭腫由来癌の遺伝子変異解析
3. 学会等名 第44回日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2020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	有村 秀孝  (Arimura Hidetaka)  (20287353)	九州大学・医学研究院・教授    (17102)	

6. 研究組織（つづき）

	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	亀澤 秀美  (Kamezawa Hidemi)  (50759503)	帝京大学・公私立大学の部局等・准教授    (32643)	
研究分担者	内 龍太郎  (Uchi Ryutaro)  (80780840)	独立行政法人国立病院機構九州医療センター（臨床研究センター）・その他部局等・耳鼻咽喉科医師    (87105)	

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