

令和 5 年 6 月 29 日現在

機関番号：83901

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18331

研究課題名（和文）腫瘍内細菌叢を用いた頭頸部がんの免疫バイオマーカーの開発

研究課題名（英文）Development of immune biomarkers by tumoral microbiome in head and neck cancer

研究代表者

澤部 倫（Sawabe, Michi）

愛知県がんセンター（研究所）・腫瘍免疫制御TR分野・研究員

研究者番号：30790711

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）：フルオロウラシル（FU）は葉酸媒介の一炭素代謝を阻害し、抗腫瘍活性を発揮する。葉酸の役割が発がん過程に関与する可能性があるため、診断前の葉酸摂取が導入化学療法（IC）に対する化学療法感受性の不均一性を引き起こす可能性があるという仮説を検討した。局所進行性HNSCCのコホート研究において、診断前の葉酸摂取量とがん生存率の関連性を調査し、FU含有ICと非含有ICの治療法で異なるかどうかを評価した。診断前葉酸摂取量とHNSCCの生存との関連性は、FU含有ICによって大きく異なった。葉酸の状態がHNSCCの一炭素代謝による不均一性を示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により頭頸部癌の異質性の原因が、それまでの環境要因であることを示す。頭頸部癌の異質性を多方面より評価することで、治療への応用にも応用が期待できる。

研究成果の概要（英文）：Fluorouracil (FU) is an antitumor agent that works by inhibiting folic acid-mediated one-carbon metabolism. The chemosensitivity of patients to induction chemotherapy (IC) involving FU in head and neck cancer varies due to differences in prediagnostic folic acid intake. Folic acid is believed to play a role in the development of cancer through folic acid-mediated one-carbon metabolism. To investigate this hypothesis, a cohort study was conducted on 504 patients diagnosed with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) at stage III or IV. The results of the study revealed a significant variation in the association between prediagnostic folic acid intake and HNSCC survival, particularly in cases where FU-containing IC was administered. This suggests that the status of folic acid during carcinogenesis contributes to the heterogeneity observed in HNSCC, specifically in terms of one-carbon metabolism.

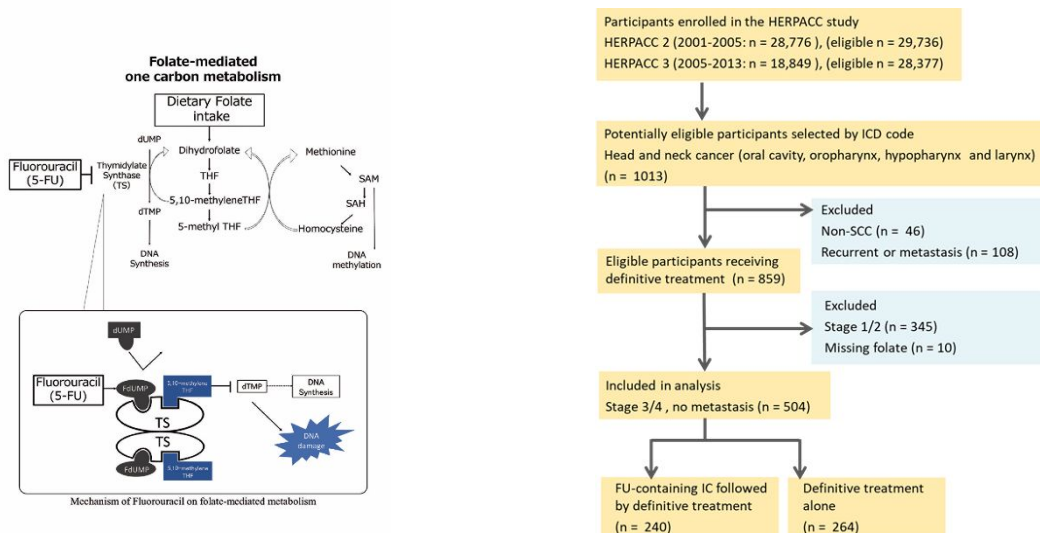
研究分野：頭頸部癌

キーワード：頭頸部癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

背景: 癌の多様性を発がんの面から研究する必要があるため、本研究を計画した。しかし腫瘍内の細菌叢を検査するための準備が整わないため研究計画の変更を行った。葉酸を介した一炭素代謝は、DNA合成とクロマチン構造の制御に重要である。一般的に使用される抗がん剤であるフルオロウラシル(FU)は、この代謝を阻害し、抗腫瘍効果を発揮する。葉酸塩の摂取は、FUの作用機序との相互作用を通じて発がん過程に関与していることが示唆されている。この研究は、局所進行頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)患者における診断前葉酸摂取と癌生存との関連を調査することを目的とした。(下図左)



2. 研究の目的

目的: この研究の目的は、局所進行性 HNSCC 患者において、診断前の食事による葉酸摂取量とがん生存率との関連が、FUを含む導入化学療法(IC)の有無で異なるかどうかを評価することであった。

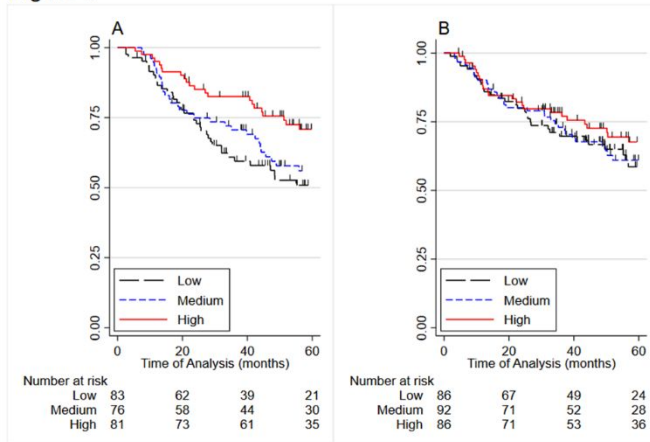
3. 研究の方法

方法: 愛知県がんセンターの病院ベースの疫学研究プログラム(HERPACC)のデータを使用してコホート研究が実施されました。局所進行性 HNSCC 患者計 504 人が対象となり、そのうち 240 人が FU 含有 IC の後に根治的治療を受け、264 人が根治的治療のみを受けた。ハザード比(HR)と95%信頼区間(CI)は、潜在的な交絡因子を調整して、Cox 比例ハザードモデルを使用して推定されました。葉酸摂取量は食物頻度質問票(FFQ)を使用して評価され、患者は葉酸摂取量に基づいて三分位に分類されました。(上部 右)

4. 研究成果

FU 含有 IC 群のコホート全体において、診断前葉酸摂取量の増加は全生存期間の延長と有意に関連していた(最低葉酸三分位と比較した最高葉酸三分位の調整 HR = 0.42、95% CI: 0.25-0.76、Ptrend = 0.003)。しかし、根治的治療単独群では、診断前葉酸摂取量と生存との間に有意な関連は観察されなかった(調整後 HR = 0.83、95% CI : 0.49-1.42、Ptrend = 0.491、Figure)。さらに、診断前葉酸摂取の生存に対する影響は、FU 含有 IC の累積用量に基づいて大きく異なりました(Pinteraction = 0.012)。

Figure 2



結論として、この研究は、局所進行性 HNSCC 患者における診断前葉酸摂取量と生存との関連性が、FU 含有 IC の使用によって大きく異なることを明らかにしました。葉酸摂取量が多いほど、FU 含有 IC を受けた患者では全生存率が向上しましたが、根治的治療のみを受けた患者では明らかな関連は観察されませんでした。これらの発見は、発がん過程における葉酸の状態が、一炭素代謝の観点から見た HNSCC の不均一性に寄与している可能性があることを示唆しています。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Motai Risa, Sawabe Michi, Kadowaki Shigenori, Sasaki Eiichi, Nishikawa Daisuke, Suzuki Hidenori, Beppu Shintaro, Terada Hoshino, Hanai Nobuhiro	4. 巻 online
2. 論文標題 Clinical impact of weekly paclitaxel plus cetuximab is comparable to the EXTREME regimen for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 Online ahead
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10147-021-01907-x	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 Matsuki Takashi, Okamoto Isaku, Fushimi Chihiro, Takahashi Hideaki, Okada Takuro, Kondo Takahito, Sato Hiroki, Ito Tatsuya, Tokashiki Kunihiro, Tsukahara Kiyooki, Hanyu Kenji, Masubuchi Tatsuo, Tada Yuichiro, Miura Kouki, Omura Go, Sawabe Michi, Kawakita Daisuke, Yamashita Taku	4. 巻 12
2. 論文標題 Real-World, Long-Term Outcomes of Nivolumab Therapy for Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck and Impact of the Magnitude of Best Overall Response: A Retrospective Multicenter Study of 88 Patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3427 ~ 3427
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers12113427	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 Nishikawa Daisuke, Suzuki Hidenori, Beppu Shintaro, Terada Hoshino, Sawabe Michi, Kadowaki Shigenori, Sone Michihiko, Hanai Nobuhiro	4. 巻 112
2. 論文標題 Eosinophil prognostic scores for patients with head and neck squamous cell carcinoma treated with nivolumab	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 339 ~ 346
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14706	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------