

機関番号：16401

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21792008

研究課題名 (和文) アンドロゲンレセプターを標的とした唾液腺癌の新規治療戦略

研究課題名 (英文) Novel therapeutic strategy for salivary gland carcinoma targeting androgen receptor.

研究代表者

吉村 友秀 (YOSHIMURA TOMOHIDE)

高知大学教育研究部医療学系・助教

研究者番号：80452697

研究成果の概要 (和文)：

アンドロゲンレセプター (AR) は前立腺癌に発現しており、すでにホルモン療法が確立されている。一方、唾液腺癌においてもアンドロゲンレセプターが発現しているという報告がなされているものの、唾液腺癌における AR の役割は明らかにされていない。そこで本研究では、唾液腺癌における AR を標的とした治療の可能性について検討した。唾液腺癌組織および唾液腺癌由来培養細胞株における AR の発現の有無について検索を行った結果、いずれの組織・細胞株においても発現が認められなかった。唾液腺癌の AR 発現頻度はあまり高くないと考えられ、ホルモン療法の適応となる症例も多くないと考えられた。

研究成果の概要 (英文)：

Androgen receptor (AR) is expressed in prostate carcinoma, and hormonal therapy has been commonly used. On the other hand, it is reported that salivary gland carcinomas express androgen receptor (AR), however little is known regarding its role in the salivary gland carcinoma. In this study, we investigate a possibility of hormonal therapy for salivary gland carcinoma. We evaluated the expression of androgen receptor in a salivary gland carcinoma tissues and salivary gland carcinoma cell lines. As a result of immunohistochemistry and western blotting, all salivary gland carcinoma tissues and salivary gland cell lines were negative for AR. So few salivary gland carcinoma are applicable for hormonal therapy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：唾液腺癌、ホルモン療法、アンドロゲンレセプター、アンドロゲン、ステロイドホルモン

1. 研究開始当初の背景

乳腺腫瘍において、プロゲステロンレセプター (PR)、エストロゲンレセプター (ER) といったホルモンレセプターの発現を維持

している症例は、ホルモン療法に反応し、予後がよいことが知られている (Valerie. Gauging the benefit, risks, and unknowns of hormone replacement therapy. Exploring

HRT. AWHONN Lifelines 6: 24-31 2002)。一方、唾液腺腫瘍において PR が発現しているという報告がなされているものの (Jeannon, et al.: Immunohistochemical detection of oestrogen and progesterone receptors in salivary tumours. Clin Otolaryngol Allied Sci 24: 52-54 1999)、その役割についてはあまり知られていなかった。我々はこの点に注目し、唾液腺癌培養細胞株を用いて研究を行ってきた。その結果、PR 発現唾液腺癌細胞株においても、プロゲステロン (PG) 処理した乳腺腫瘍と同様な細胞増殖抑制が誘導されることを明らかにした (Yoshimura T, Hamakawa H et al.: Growth inhibition of human salivary gland tumor cells by introduction of progesterone receptor and progesterone treatment. Endocr Relat Cancer 14: 1107-1116 2007)。また、PR 発現唾液腺癌細胞株は PG 処理により細胞浸潤が抑制され、さらに、*in vivo*においても PR 発現唾液腺腫瘍は PG 投与により増大が抑制され、肺転移も抑制されることも明らかとなっている。

おなじくステロイドホルモンの一つであるアンドロゲンレセプター (AR) は、前立腺癌において発現しており、アンドロゲンにより腫瘍の増殖が亢進する一方で、抗アンドロゲン剤であるタモキシフェンを投与することにより、腫瘍の増殖が抑制されることが明らかになっており、既にホルモン療法が確立され良好な結果が得られている。また、食道扁平上皮癌においても AR の発現およびホルモン療法の可能性が報告されている (Kondoh, 他: ラット食道癌モデルに対する非ステロイド性抗アンドロゲン薬の効果. Esophagus 4: 111-115 2007)。

唾液腺癌は耳下腺、顎下腺、舌下腺といった大唾液腺もしくは粘膜下に存在する小唾液腺より発生する腫瘍である。頭頸部癌のなかで約 3%と比較的発生頻度が少ないものの、顎顔面領域は十分な安全域を付与した上での切除がしばしば困難なため、再発を繰り返す症例を経験する。さらに、唾液腺癌は放射線治療や化学療法に抵抗性を有しており、新たな治療法が望まれている。唾液腺癌においても、AR が発現していることが報告されているものの (Nasser et al.: Expression of androgen, estrogen, and progesterone receptors in salivary gland tumors. Frequent expression of androgen receptor in a subset of malignant salivary gland tumors. Am J Clin Pathol 119: 801-806 2003, Fan, et al.: Expression of androgen receptor and prostatic specific markers in salivary duct carcinoma: an immunohistochemical analysis of 13 cases and review of literature. Am J Surg Pathol

24: 579-586 2000)、唾液腺癌におけるアンドロゲン、AR の役割はほとんど知られていない。唾液腺癌においても AR が発現しており、前立腺癌と同様にタモキシフェンを投与によりその増大が抑制されることが明らかとなれば、臨床においてもホルモン療法が容易に応用することが可能であり、唾液腺癌の新たな治療の選択肢になると考えられる。そこで我々は唾液腺癌における AR の発現を検索すると共に、唾液腺癌におけるホルモン療法の可能性について検討をおこなった。

2. 研究の目的

唾液腺癌における AR の発現の頻度を明らかにし、唾液腺癌におけるホルモン療法の可能性について検討する。

3. 研究の方法

唾液腺癌の生検材料もしくは手術材料について、実際に前立腺癌の AR の発現診断に使用されている Dako の染色システムを用いて免疫組織学的検索を行った。また、すでに樹立されている唾液腺癌由来培養細胞株について、ウェスタンブロッティングにより AR の発現の有無を検討するとともに、AR 発現唾液腺癌細胞株樹立を試みた。

4. 研究成果

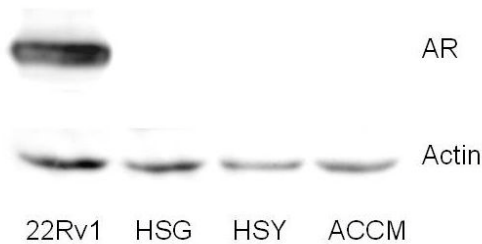
唾液腺癌組織 19 例について免疫組織学的に検索を行った。その結果、いずれの唾液腺癌においても AR の発現は認められなかった (表 1)。

表1 唾液腺癌組織におけるARの発現

	AR
腺様嚢胞癌	0/7
粘表皮癌	0/8
腺癌	0/2
腺房細胞癌	0/1
多形腺腫内癌	0/1

次に、唾液腺癌由来培養細胞株である HSG、HSY、ACCM について、ウェスタンブロッティングにより AR の発現の有無につき検索したが、3株とも AR の発現は認められなかった (図 1)。

図1 唾液腺癌由来培養細胞株におけるARの発現



※22Rv1: AR陽性前立腺癌細胞株

すでに樹立されている唾液腺癌細胞株においては、ARが発現していなかったため、新たな唾液腺癌由来の細胞株樹立を試みた。しかしながら、元々唾液腺癌は増殖が遅く、培養細胞株の樹立が困難であり、新たな唾液腺癌由来細胞の株化はできなかった。

以上のように、今回の検索した唾液腺癌組織及び唾液腺癌由来細胞株においては、ARは発現していないという結果となった。過去の報告ではARが発現しているとの報告があるが、これは主に使用している抗体が異なるためと考えられる。いずれにせよ本研究では19例と検討した症例が少ないため、今後さらに症例を増やして検証を行う必要があると考えている。

また、唾液腺癌の中でも、特に唾液腺導管癌においてARが発現しているという報告が多くなされている。さらに、ARの発現を確認した上でホルモン療法を行い、良好な効果を認めた症例の報告 (Locati, et al.: A complete remission with androgen-deprivation therapy in a recurrent androgen receptor-expressing adenocarcinoma of the parotid gland. Ann Oncol 14:1327-1328 2003) があり、最近本邦においても、唾液腺導管癌において、ホルモン療法が奏功したという報告 (黒田ら、抗アンドロゲン療法と化学療法が奏功した進行性唾液腺導管癌の1例 癌と化学療法 38: 627-630 2011) がなされている。唾液腺導管癌は唾液腺癌の中でも頻度が少ないものの、悪性度が高いことが知られており、ホルモン療法の有効性が確立されれば新たな治療の選択肢となると考えられる。我々も当初から唾液腺導管癌におけるARの発現について注目していたものの、唾液腺導管癌の症例が得られなかったため検討ができなかった。もし、今後症例が得ることができれば、培養細胞株を樹立し、唾液腺癌におけるARの増殖・浸潤・転移に及ぼす影響を明らかにし、さらにその作用機序について検討を行いたいと考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計3件)

①住田知樹、加藤友美、吉村友秀、村瀬隆一、中城公一、浜川裕之、関節リウマチ患者の上顎に発症したメトトレキセート誘発悪性リンパ腫が疑われた1例、日本口腔外科学会雑誌、査読有、55巻9号2009、463-466

②Tomoki Sumida, Ryuichi Murase, Tomohide Yoshimura, Takayoshi Aramoto, Akiko Ishikawa, Hiroyuki Hamakawa, Case of Impacted supernumerary fourth molar in the bilateral mandibular ramus, Oral science International, 査読あり、2009、vol6 No.2 106-108 2009

③ Satake Hidetaka, Yamada Tomohiro, Kitamura Naoya, Yoshimura Tomohide, Sasabe Eri, Yamamoto Tetuya, Post-surgical unilateral temporomandibular joint dislocation treatment by open reduction followed by orthodontic treatment. Int J Oral Maxillofac Surg, 査読あり, 2011, Vol40 No.3 335-338

〔学会発表〕(計6件)

①吉村友秀、笹部衣里、大野清二、北村直也、山田朋弘、山本哲也、同時性異所性重複癌を有する口腔癌患者における臨床的検討、第28回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会 平成22年1月28-29日、東京

②吉村友秀、笹部衣里、森下慶子、山田朋弘、山本哲也、口腔扁平上皮癌細胞におけるマイクロRNAの発現変化ならびにその機能、第64回日本口腔科学会学術集会、平成22年6月24-25日、札幌

③山田朋弘、吉村友秀、北村直也、笹部衣里、山本哲也、口腔扁平上皮癌におけるFDG PET-CTのSUVmax値と低酸素関連分子発現との関連、第55回日本口腔外科学会総会・学術大会、平成22年10月22-23日、千葉

④吉村友秀、大野清二、笹部衣里、山本哲也、口蓋に生じた低悪性型筋線維芽細胞肉腫の1例、第29回日本口腔腫瘍学会・学術大会、平成23年1月27-28日、熊本

⑤吉村友秀、笹部衣里、葛化冰、北村直也、山本哲也、口腔扁平上皮癌細胞の放射線感受性に及ぼすマイクロRNAの影響に関する検討、第65回日本口腔科学会学術集会、平成23年4月21-22日、東京

⑥仙頭慎哉、中谷倫子、濱田史人、吉村友秀、北村直也、山田朋弘、山本哲也、当科における悪性黒色腫の臨床的検討、第40回日本口腔外科学会中・四国地方会、平成23年5月

28 日、島根

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉村 友秀 (YOSHIMURA TOMOHUDE)
高知大学・教育研究部医療学系・助教
研究者番号：80452697