

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09609

研究課題名(和文) 頭頸部癌発症に関する遺伝子多型と生活習慣

研究課題名(英文) Genetic polymorphisms and lifestyle related to head and neck cancer development

研究代表者

比嘉 朋代(Higa, Tomoyo)

琉球大学・病院・医員

研究者番号：40794904

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：日本人の中咽頭癌、口腔癌の発症リスクについて、アルコール代謝遺伝子およびたばこに含まれる有害物質の代謝遺伝子多型の違いを解析中である。アルコール代謝遺伝子としてAlcohol dehydrogenase 1B (ADH1B)、Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2)、たばこに含まれる有害物質の活性や代謝にかかわる遺伝子としてCytochrome P450 1A1 (CYP1A1)、Glutathione-S-transferase (GST) に着目し、遺伝子多型と交絡因子(生活習慣)を解析中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頭頸部癌おける、リスク因子について、アルコール代謝関連遺伝子、たばこ代謝関連遺伝子の遺伝子多型について解析中である。本研究により頭頸部癌、頭頸部重複癌の発症リスクを明らかにし、頭頸部癌予防のデータとして生活指導に活かすことを目的とする。

研究成果の概要(英文)：Oropharyngeal cancer and Oral cancer risk in Japanese: Genetic polymorphisms related to the metabolism of alcohol- and tobacco-associated carcinogens. Alcohol dehydrogenase 1B (ADH1B), aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2), cytochrome P450 A1 (CYP1A1), glutathione S-transferase (GST), gene polymorphisms were determined by polymerase chain reaction-based methods. Univariate and multivariate analyses is performing.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：頭頸部癌 アルコール代謝関連遺伝子 たばこ代謝関連遺伝子 遺伝子多型

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

沖縄県では頭頸部癌、頭頸部重複癌が多いことがわかっている。その原因として飲酒、喫煙に関する他府県と異なる風習があることや島嶼環境下における民族特有の発癌因子代謝に關与する遺伝子多型の存在が予測される。欧米とアジア地域では關与する遺伝子多型の頻度が異なり、飲酒、喫煙の解毒に關する遺伝子多型によるリスクは欧米と異なると推定されるが、アジア地域からの報告は少なく欧米でも報告により結果が異なる。これまで研究代表者の施設では、アルコール代謝遺伝子として *Alcohol dehydrogenase 1B (ADH1B)* *Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2)*、たばこに含まれる有害物質の活性や代謝にかかわる遺伝子として *Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1)* *Glutathion-S-transferase (GST)* に着目し、遺伝子多型と交絡因子(生活習慣)を解析した。下咽頭癌では *ADH1B* \*1/\*1、*ALDH2* \*1/\*2 が、喉頭癌では *GSTM1* null が有意の予後因子となっていることが判明した。

### 2. 研究の目的

遺伝子多型による影響を調査するためには、充分大きなコントロールが必要となるが先行研究では比較的少なく、癌症例とコントロール症例で飲酒・喫煙習慣に大きな差があるため上記の限定した結論しか得ることができなかつた。そこで本申請では、沖縄バイオバンクサンプル(4000例以上)を用いてコントロール数を大きくし信頼性を高めるとともに、下咽頭癌・喉頭癌に加え、口腔癌、中咽頭癌の解析を行う。本研究により頭頸部癌、頭頸部重複癌の発生リスクを明らかにし、頭頸部癌予防のデータとして生活指導に活かすことを目的とする。

### 3. 研究の方法

2009年から倫理委員会の承認を受け頭頸部癌症例から同意を得た上で、DNAの抽出、ゲノム解析を行ってきた(600検体以上)。このサンプル及び交絡因子データ(年齢、性別、飲酒習慣、喫煙習慣)、重複癌有無データ、予後データを用いて、上記遺伝子多型が頭頸部癌発症に与える影響を明らかにする。コントロールには症例にマッチさせた沖縄バイオバンクに保存されている試料を用いる。

(1)研究に同意を得た頭頸部癌患者、コントロールから全血を採取し、DNA抽出。コントロールは既にDNA抽出が終了している。

(2)アルコール代謝遺伝子(*ADH1B*、*ALDH2*)の遺伝子多型をPCR-RFLP法で解析する。

(3)たばこに含まれる有害物質の代謝活性化にかかわる遺伝子 *CYP1A1* の *CYP1A1* *MSP* と *CYP1A1* *Ile462Val* の遺伝子多型はARKRAY社のi-densy IS-5310システム(全自動SNPs解析装置)を用い解析し、たばこに含まれる有害物質の解毒にかかわる遺伝子 *GST* の *GSTM1*、*GSTT1*、*GSTP1* の遺伝子多型は *GSTM1*、*GSTT1* を Multiplex-PCR法、*GSTP1* を PCR-RFLP法で解析する。

(4)口腔癌、喉頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌の各癌の群、他臓器重複癌のある頭頸部癌患者群、コントロール群を遺伝子多型のパターン、交絡因子、予後について多変量解析を行い、遺伝子多型、生活習慣と頭頸部癌発症、重複癌発症リスクを明らかにする。

### 4. 研究成果

対象は2018年から2022年で琉球大学耳鼻咽喉科を受診し、研究に同意された20歳以上の中咽

頭頸部癌 77 例、口腔癌 108 例。対照は沖縄バイオバンクサンプル。主要評価項目は中咽頭癌、喉頭がん発症におけるアルコール代謝関連遺伝子、タバコ代謝関連遺伝子の影響と遺伝子多型の違い。交絡因子としては、年齢、性別、BMI、飲酒量、喫煙量とした。対象症例数を 2018 年以前の症例も追加し解析予定である。また、現在中咽頭癌は p16 陽性、陰性で分類され、そのステージ、予後が異なる。そのため、中咽頭癌については新たな分類による検討を加えて解析中である。

#### 副鼻腔内反性乳頭腫 (IP) の診断のため扁平上皮癌抗原 (SCCA) -1、SCCA-2 の前向き検討

琉球大学耳鼻咽喉科において鼻副鼻腔手術を受けた 102 例中 IP は 18 例、その他の乳頭腫が 2 例、慢性副鼻腔炎が 77 例、副鼻腔癌が 4 例、血管腫が 1 例。結果：SCCA-1 と SCC-2 の値は有意に相関していた ( $r = 0.603$ ,  $p < 0.001$ )。乳頭腫 (IP およびその他の乳頭腫) を他の疾患と区別するための ROC 解析の結果、曲線下面積は 0.860、Youden 指数は 1.75。SCCA-2 と組み合わせると、感度は 0.65、特異度は 0.98 であった。今回の検討では SCCA 値と皮膚疾患、肺疾患の間に強い相関はなかったが、喫煙は IP 患者の SCCA レベルに影響を与える可能性があった ( $p = 0.035$ )。IP 診断では SCCA-1 のカットオフ値を 1.8ng/mL にすることを推奨する。結論：SCCA-1 と SCCA-2 を画像診断および病理学と組み合わせると、IP の術前検出をより高くすることが期待された。

#### ヒトパピローマウイルス (HPV) 関連副鼻腔扁平上皮癌における p16 の過剰発現について

p16 過剰発現は中咽頭扁平上皮癌における HPV 感染の代替マーカーとしてよく使用されるが、HPV 関連副鼻腔扁平上皮癌 (SNSCC) の診断ツールとしては確立されていない。2006 年から 2021 年の間に大学病院で治療を受けた 79 人の SNSCC 患者を対象とし、p16 免疫組織化学的検査と HPV 検出検査および臨床経過について検討した。患者の 12.7% が p16 過剰発現を示し、これは鼻腔で有意に高く、2015 年以降に増加していた。HPV は高リスク型でウイルス量は  $4.2 \sim 1.6 \times 10^6$  コピー/ng DNA 量であった。5 年生存率 (OS) と 5 年無再発生存率 (RFS) はそれぞれ 74.6% と 69.9%、多変量解析の結果 T 分類とヘモグロビン値 ( $13.7$ ) は OS の有意な予後良好因子であり、T 分類とパフォーマンスステータス (PS)、p16 過剰発現は RFA と有意に関連していた。p16 過剰発現患者の OS は 100%、RFS は 90% であった。p16 過剰発現が転写活性型 HPV 感染の代替マーカーで、良好な予後予測因子である可能性が示唆された。

#### 頭頸部癌患者に対する抗 PD-1 抗体治療効果予測のバイオマーカー

再発性または転移性頭頸部扁平上皮癌 (R/M-HNSCC) では抗 PD-1 モノクローナル抗体療法を受けた患者の方が標準療法を受けた患者よりも生存結果が著しく良好であることが報告されている。しかし、治療効果と免疫関連有害事象 (irAE) を予測できる確立されたバイオマーカーはない。この研究では R/M-HNSCC 患者 42 名の炎症および栄養状態を調査し、42 名中 35 名に PD-L1 多型 (rs4143815 および rs2282055) を認めた。1 年および 2 年の全生存率はそれぞれ 59.5% および 28.6% であった。PS と炎症及び栄養状態は多変量解析で生存結果の重要な指標であった。PS-L1 多型をもつ患者は irAE の頻度が低かった。治療前の PS と炎症および栄養状態は抗 PD-1 療法後の生存結果と密接な関連を示した。PD-L1 多型は抗 PD-1 療法を受けている患者の irAE を予測するためのバイオマーカーである可能性が示唆された。

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 3件）

1. 著者名 Hitoshi Hirakawa	4. 巻 13
2. 論文標題 Prospective Analysis of Squamous Cell Carcinoma Antigen-1 and -2 for Diagnosing Sinonasal Inverted Papilloma	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 2721 2731
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm13092721	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 Hitoshi Hirakawa	4. 巻 12
2. 論文標題 p16 Overexpression in Sinonasal Squamous Cell Carcinoma: Association with Human Papillomavirus and Prediction of Survival Outcomes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 6861 6874
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm12216861	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 Katsunori Tanaka	4. 巻 30
2. 論文標題 Biomarkers for Predicting Anti-Programmed Cell Death-1 Antibody Treatment Effects in Head and Neck Cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Curr Oncol .	6. 最初と最後の頁 5409 5424
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/curroncol30060410	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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Hroyuki Gunji
2. 発表標題 p16 overexpression in sinonasal squamous cell carcinoma
3. 学会等名 42nd Congress of International Society of Inflammation and Allergy og the Nose 24th Congress of International rhinologic Society（国際学会）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 林慶和
2. 発表標題 頬粘膜癌症例に対して複数回アルミノックス治療を行った臨床検討
3. 学会等名 第4回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会
4. 発表年 2024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	池上 太郎 (Ikegami Taro)  (00754409)	琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・助教  (18001)	
研究分担者	平川 仁 (Hirakawa Hitoshi)  (50437993)	琉球大学・病院・講師  (18001)	
研究分担者	山下 懐 (Yamashita Yukashi)  (60569622)	琉球大学・医学部・委託非常勤講師  (18001)	

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