

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 25 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592531

研究課題名(和文)動物モデルを用いた頭頸部癌に対する化学予防の研究

研究課題名(英文)Chemoprevention of Head and neck Cancer utilizing an animal model

研究代表者

中島 寅彦(Nakashima, Torahiko)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：00284505

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：頭頸部癌患者の20-30%に上部消化管、上気道の重複癌を認め、日常臨床の現場では大きな問題となっている。重複癌が多い理由として喫煙をはじめとした発がん要因が広範囲に上気道粘膜に暴露される(フィールド癌化)ことが挙げられる。本研究は、レチノイン酸(ビタミンA誘導体)により上記のフィールド癌化が予防(化学予防)できないかを、動物(ハムスター)発癌モデルを用いて解析した。13-cis-レチノイン酸にて一定の癌発生の抑制効果を認めたが統計学的に有意な結果には至らなかった。個体数をふやして研究は継続の予定である。

研究成果の概要(英文)：Management of second primary cancers in head and neck cancer(HNC) patients has been important for head and neck surgeons. There are 20-30% incidence of second primary cancer due to field cancerization of the upper aerodigestive tract. This study investigated the effect of retinoic acids for the chemoprevention of HNC utilizing an animal (hamster) model. 13-cis retinoic acid had an effect for preventing cancer in the animal, however no statistical significance was obtained because the number of animals in the experiment was still small. The experiments are still in progress.

研究分野：医歯薬学 外科系臨床医学

科研費の分科・細目：耳鼻咽喉科学

キーワード：頭頸部癌 化学予防

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌患者の 20 - 30% に上部消化管、上気道の重複癌を認め日常臨床の現場では大きな問題となっている。各種治療法の進歩にも関わらず頭頸部癌全体としての治療成績が 20 年前と変わらない大きな原因として重複癌があり、その克服は頭頸部外科医にとっての大きな課題である。

頭頸部扁平上皮癌は、連続した管腔臓器内の粘膜上皮が喫煙、過剰飲酒を主とした発癌要因に繰り返し、広範囲に暴露される (Field Cancerization) ことにより遺伝子変異の蓄積が起こることで、前癌病変 上皮内癌 浸潤癌へと進行 (プログレッション) してゆくという概念 (多段階発癌) が定着している。この過程を停止、逆行させる目的から分子標的治療、および化学予防に関する臨床 (疫学) / 基礎研究は古くからさかんであり、また、口腔咽頭、喉頭の病変はクリニックにおいても観察が容易であることから頭頸部癌を対象とした化学予防研究は興味深い領域といえる。

疫学的な研究から米国では多くの化合物の頭頸部癌化学予防への有用性が注目され、多くの臨床試験が行われている。

最も早くから研究が行われていたのはビタミン A 誘導体 (レチノイン酸) であり米国 MD Anderson Cancer Center を中心に大規模なランダム化比較試験が行われてきたが、pre-clinical な in vivo 研究や臨床研究レベルでの報告はわが国からは皆無であった。

2. 研究の目的

ビタミン A 誘導体であるレチノイン酸の頭頸部癌プログレッションに対する予防効果をハムスター口腔モデルを用いて解析する。

3. 研究の方法

ハムスター口腔 (Hamster buccal pouch) モデルを用いて DMBA 誘

発扁平上皮癌を作製する。具体的にはシリアンハムスターの頬粘膜 (頬袋) に 7,12-dimethyl benz[a]anthracene (DMBA) (3 回/週 X10 週 ~) を塗布することで癌の progression 過程を進行させて扁平上皮癌を作成する。

上記ハムスターにハムスターにレチノイン酸誘導体化合物を投与することでハムスター口腔癌の発生 / 進行を抑制できるかどうかを病理学的、分子生物学的に解析する。

4. 研究成果

1 年次に、シリアンハムスターの頬粘膜 (頬袋) に 7,12-dimethyl benz[a]-anthracene (DMBA) (2 回/週 X20 週 ~) を塗布することで癌の progression ハムスター口腔 (Hamster buccal pouch) モデルの作成に成功した (図)。



病理学的にこの腫瘍は扁平上皮癌であることも確認できた。このモデルハムスターにビタミン A 誘導体 (13-cis retinoic acid (RA), ATRA) を投与し発癌過程が抑制されるかどうかの観察研究を行った。ビタミン A を投与しつつハムスター口腔内に DMBA を塗布し、発がんのプログレッションが抑制されるかどうかを肉眼的、組織学的に観察を行った。

13-cis RA 投与群にて一定の造腫瘍抑制効果が観察されたがコントロールに比し有意な結果は得ることができなかった。ATRA 投与群においては抑制効果は認められなかった。

有意差が得られなかった理由としては実験個体数が不足していたこと、腫瘍ができるまでに時間(9-12 週)を要すること、レチノイン酸の濃度(やや低濃度過ぎたか)造腫瘍性の個体差などなどが考えられる。レチノイン酸の頭頸部がんにおける発癌プロモーション抑制効果はいまだ明らかではない。

今後も研究を継続予定である。

5. 主な発表論文等(計3件)

1. Nakashima T, Yasumatsu R, Masuda M, Clayman GL, Komune S. Prognostic value of cathepsin L and its inhibitor headpin in oral squamous cell carcinoma J Laryngol Otol. 2012 Nov;126(11):1134-7
2. 中島寅彦 藤賢史, 白土秀樹, 安松隆治, 福島淳一, 中村和正, 塩山善之, 小宗静男 下咽頭癌に対する S-1、Vitamin A、放射線併用療法(TAR 療法)の治療成績 癌と化学療法 39 巻 5 号 759-763、2012
3. Yasumatsu R, Nakashima T, Komune S. Overexpression of the orotate phosphoribosyl-transferase gene enhances the effect of 5-Fluorouracil in head and neck squamous cell carcinoma in vitro. J Oncol. 2012;2012:649605. Epub 2012 Mar 26
4. Hashimoto K, Yamamoto H, Shiratsuchi H, Nakashima T, Tamiya S, Nishiyama K, Higaki Y, Komune S, Tsuneyoshi M, Oda Y. HER-2/neu gene amplification in carcinoma ex pleomorphic adenoma in relation to progression and prognosis: a chromogenic in-situ hybridization study. Histopathology. 2012 May;60(6B):E131-42
5. Yasumatsu R, Nakashima T, Miyazaki R, Segawa Y, Komune S Diagnosis and management of extracranial head and neck

schwannomas: a review of 27 cases. Int J Otolaryngol. 2013;2013:973045. doi: 10.1155/2013/973045. Epub 2013 May 8., Segawa Y, Komune S.

〔雑誌論文〕(計3件)

1. 中島寅彦 頭頸部扁平上皮癌の最新情報 -頭頸部扁平上皮癌の化学予防- JOHNS 28(8) 1161-1164 2012
2. 中島寅彦 耳鼻咽喉科医に必要な頭頸部癌に対する化学予防の知識 福耳会ニュース 135 号 4-6 2012 年 11 月
3. 中島寅彦 頭頸部癌の集学的治療における化学放射線治療の位置づけ 口腔咽頭科 26(1) 56-63 2013

〔学会発表〕(計2件)

1. 中島寅彦 明日の診療に役立つ頭頸部癌の基礎研究 化学予防 第 34 回日本頭頸部癌学会(平成 22 年 6 月 11 日 東京)
2. 中島寅彦 頭頸部癌に対する分子標的治療の現状 第 58 回日本口腔外科学会総会・学術大会(平成 25 年 10 月 11 日 福岡)

〔図書〕(計2件)

1. 中島寅彦 ENT 臨床フロンティア がんを見逃さない-頭頸部癌診療の最前線 頭頸部癌の化学予防 p193-194 中山書店 2013 年 1 月
2. 中島寅彦 頭頸部癌診療ガイドライン 2013 年版 日本頭頸部癌学会編 金原出版

〔産業財産権〕 出願状況(計 0 件)

取得状況（計 0件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.qent.med.kyushu-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

中島寅彦（NAKASHIMA, Torahiko）

九州大学大学院医学研究院・准教授

研究者番号：00284505

(2)研究分担者

安松隆治（YASUMATSU, Ryuji）

九州大学病院・助教

研究者番号：00444787

(3)連携研究者

なし