

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791867

研究課題名(和文) 中咽頭癌におけるマイクロRNA解析による新規バイオマーカーの探索

研究課題名(英文) Micro RNA analysis in oropharyngeal carcinoma

研究代表者

水町 貴諭 (Mizumachi, Takatsugu)

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：00507577

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：中咽頭癌71例中23例(32%)がHPV陽性であった。本研究により一部の中咽頭癌の発症にHPV感染が関与していることが明らかとなった。HPV陽性中咽頭癌の治療成績に関する検討ではHPV陽性例の方が陰性例に比べ生存率は良好であった。HPV感染とp16発現の関与に関する検討では、p16陽性例の方が有意に生存率は良好であったが、HPV陰性p16陽性例の予後はHPV陰性p16陰性例と同様に不良であり、p16の発現がHPV感染の完全なsurrogate markerとはなり難いことを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We performed a retrospective analysis of the association between tumour HPV status and the demographic and clinicopathological parameters of 71 patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. Of the 71 patients, 23 were HPV-positive. Kaplan-Meier survival analysis showed improved overall survival rates in patients with HPV-positive tumours compared with HPV-negative tumours. Of the 45 patients who received chemoradiotherapy, HPV-positive patients experienced better overall survival than HPV-negative patients. We performed a retrospective analysis of the association between p16 expression and HPV status. Of the 91 patients, 29 were HPV-positive and 31 were p16-positive. The 3-year overall survival rates were 82.2% in the p16-positive subgroup and 65.1% in the p16-negative subgroup. Our results showed that the patients with HPV-/p16+ had poor prognosis as compared with the patients with HPV+/p16+, therefore p16 IHC alone may not be a perfect surrogate marker for HPV infection.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学、耳鼻咽喉科学

キーワード：頭頸部癌 中咽頭癌 HPV

1. 研究開始当初の背景

HPV 感染が中咽頭癌のバイオマーカーとなることが明らかになったが、他のバイオマーカーと組み合わせることにより治療感受性や予後の予測が可能となりうることから、新たなバイオマーカーの探索が求められている。そこで本研究では癌の薬剤耐性や予後との関連との関連が示唆されているマイクロ RNA の発現パターンを解析することにより腫瘍の予後予測や治療法選択のマーカーを同定し、個々の症例に応じたテーラーメイド治療が可能となることを目的とする。

2. 研究の目的

本研究は中咽頭癌検体を用いて、ヒト乳頭腫ウイルス (HPV) 感染とならぶ新たなバイオマーカーを同定することにより、治療前組織から適切な治療法選択を可能にさせ、精度の高い治療が実現し治療成績が向上することを目指す。

3. 研究の方法

北海道大学病院にて加療を行った中咽頭扁平上皮癌症例に対して生検組織より HPV 感染および p16 免疫染色の検討を行った。

4. 研究成果

本研究では、(1)中咽頭癌症例における HPV 感染の関与について、(2)HPV 陽性中咽頭癌の治療成績、特に化学放射線療法の治療成績について、(3)中咽頭癌症例における HPV 感染と p16 発現の関与に関する検討を行った。

中咽頭癌 71 例中 23 例 (32%) が HPV 陽性であった。本研究により一部の中咽頭癌の発症に HPV 感染が関与していることが明らかとなった。HPV 陽性中咽頭癌の治療成績に関する検討では HPV 陽性例の方が陰性例に比べ生存率は良好であった。HPV 感染と p16 発現の関与に関する検討では、p16 陽性例の方が有意に生存率は良好であったが、HPV 陰性 p16 陽性例の予後は HPV 陰性 p16 陰性例と同様に不良であり、p16 の発現が HPV 感染の完全な surrogate marker とはなり難いことを明らかにした。

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 21 件)

1. Mizumachi T, Kano S, Sakashita T, Hatakeyama H, Suzuki S, Homma A, Oridate N, Fukuda S : Improved survival of Japanese patients with human papillomavirus-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2013:824-8, 2013 (査読あり)
2. Sakashita T, Homma A, Suzuki S, Hatakeyama H, Kano S, Mizumachi T,

Oridate N, Fukuda S : Prognostic value of cyclin D1 expression in tumor-free surgical margins in head and neck squamous cell carcinomas. *Acta Otolaryngol* 133:984-91, 2013 (査読あり)

3. Suzuki M, Nakamaru Y, Akazawa S, Mizumachi T, Maeda M, Takagi D, Hatanaka KC, Fukuda S : Nasal manifestations of immunoglobulin G4-related disease. *Laryngoscope* 123:829-34, 2013 (査読あり)
4. Sakashita T, Homma A, Oridate N, Suzuki S, Hatakeyama H, Kano S, Mizumachi T, Onimaru R, Tsuchiya K, Yasuda K, Shirato H, Fukuda S : Regional control after concomitant chemoradiotherapy without planned neck dissection in node-positive head and neck squamous cell carcinomas. *Auris Nasus Larynx* 40:211-5, 2013 (査読あり)
5. 水町貴論, 加納里志, 本間明宏, 折館伸彦, 福田 諭 : 中咽頭癌症例における HPV 感染と転移リンパ節の検討. *口咽科* 26:161-6, 2013 (査読あり)
6. 水町貴論, 折館伸彦, 本間明宏, 坂下智博, 加納里志, 畠山博充, 鈴木清護, 福田 諭 : 喉頭癌 T3 症例の治療成績の検討. *頭頸部外科* 22:317-21, 2013 (査読あり)
7. Sakashita T, Homma A, Oridate N, Suzuki S, Hatakeyama H, Kano S, Mizumachi T, Yoshida D, Fujima N, Fukuda S : Platinum concentration in sentinel lymph nodes after preoperative intra-arterial cisplatin chemotherapy targeting primary tongue cancer. *Acta Otolaryngol* 132:1121-5, 2012 (査読あり)
8. Sakashita T, Homma A, Oridate N, Hatakeyama H, Kano S, Mizumachi T, Fukuda S : Evaluation of nodal response after intra-arterial chemoradiation for node-positive head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 269:1671-6, 2012 (査読あり)
9. Taki S, Homma A, Suzuki F, Oridate N, Hatakeyama H, Mizumachi T, Kano S, Furusawa J, Sakashita T, Inamura N, Yoshida D, Onimaru R, Shirato H, Fukuda S : Combined modality therapy for laryngeal cancer with superselective intra-arterial cisplatin infusion and concomitant radiotherapy. *Int J Clin Oncol* 17:441-6, 2012 (査読あり)
10. 坂下智博, 本間明宏, 折館伸彦, 鈴木清護, 畠山博充, 加納里志, 水町貴論,

- 福田 諭：早期舌癌におけるセンチネルリンパ節の領域分布に関する検討. **耳鼻展** 55:364-8, 2012 (査読なし)
11. 本間明宏, 折館伸彦, 鈴木清護, 鈴木章之, 畠山博充, 加納里志, **水町貴諭**, 坂下智博, 吉田大介, 鬼丸力也, 土屋和彦, 安田耕一, 白土博樹, 福田 諭：切除可能 T3、T4 上顎洞扁平上皮癌における手術の位置付け. 当院における治療戦略. **耳鼻と臨床** 58:S52-S56, 2012 (査読なし)
 12. 倉本倫之介, 折館伸彦, 本間明宏, 及川敬太, 藤田 香, 鈴木清護, 畠山博充, 加納里志, **水町貴諭**, 坂下智博, 福田諭：頭頸部癌化学放射線療法における経管栄養の役割に関する検討. **嚥下医学** 1:359-63, 2012 (査読あり)
 13. Homma A, Inamura N, Oridate N, Suzuki S, Hatakeyama H, **Mizumachi T**, Kano S, Sakashita T, Onimaru R, Yasuda K, Shirato H, Fukuda S : Concomitant weekly cisplatin and radiotherapy for head and neck cancer. **Jpn J Clin Oncol** 41:980-6, 2011 (査読あり)
 14. Suzuki M, **Mizumachi T**, Morita S, Kubota K, Iizuka K : A case of immunoglobulin 4-related disease with bilateral mass-forming lesions in the nasolacrimal ducts. **J Clin Rheumatol** 17:207-10, 2011 (査読あり)
 15. Kano S, Homma A, Oridate N, Suzuki F, Hatakeyama H, **Mizumachi T**, Furusawa J, Sakashita T, Yoshida D, Onimaru R, Shirato H, Fukuda S : Superselective arterial cisplatin infusion with concomitant radiation therapy for base of tongue cancer. **Oral Oncol** 47:665-70, 2011 (査読あり)
 16. **水町貴諭**, 畠山博充, 加納里志, 坂下智博, 鈴木清護, 本間明宏, 折館伸彦, 福田 諭：個別化を目指す薬物療法 HPV 陽性中咽頭癌に対する個別化治療戦略. **頭頸部癌** 3:394-7, 2011(査読あり)
 17. 秦浩信, 山崎裕, 今待賢治, 村井知佳, 佐藤淳, **水町貴諭**, 加納里志, 本間明宏, 福田 諭, 北川善政：頭頸部癌患者を支えるチーム医療 北海道大学病院の頭頸部がん患者に対する口腔ケアの取り組み. **頭頸部癌** 37:486-93, 2011 (査読あり)
 18. 鈴木崇祥, 加納里志, 折館伸彦, 本間明宏, 鈴木清護, 畠山博充, **水町貴諭**, 古沢 純, 坂下智博, 福田 諭：唾液導管癌における HER2 の発現解析. **頭頸部外科** 21:195-201, 2011 (査読あり)
 19. 本間明宏, 折館伸彦, 鈴木章之, 鈴木清護, 原 敏浩, 真栄田裕行, **水町貴諭**, 稲村直哉, 福田 諭：私たちが行っている化学放射線療法後の救済手術における皮膚切開デザインの工夫. **頭頸部外科** 21:103-6, 2011 (査読あり)
 20. 北尾恭子, 本間明宏, 折館伸彦, 鈴木清護, 鈴木章之, 原 敏浩, 加納里志, **水町貴諭**, 瀧 重成, 稲村直哉, 福田諭：顎下腺悪性腫瘍 1 次症例の検討. **日本耳鼻咽喉科学会会報** 114:126-32, 2011 (査読あり)
 21. 本間明宏, **水町貴諭**, 原 敏浩, 福田諭：鼻副鼻腔腫瘍治療戦略の新しい可能性を探る 鼻副鼻腔悪性腫瘍に対する超選択的動注療法. **日本鼻科学会誌** 5092-4, 2011 (査読あり)
- [学会発表] (計 12 件)
1. **Mizumachi T**, Homma A, Sakashita T, Kano S, Hatakeyama H, Fukuda S Concomitant weekly cisplatin and radiotherapy for HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma in Japan AAO-HNS Annual Meeting & OTO EXPO2013. 2013. 9. 29-10. 2, Vancouver Convention and Exhibition Center (Vancouver, Canada)
 2. **水町貴諭**, 本間明宏, 坂下智博, 加納里志, 畠山博充, 福田諭 HPV 陽性中咽頭癌に対する weekly CDDP 併用化学放射線治療の臨床的検討 第 37 回日本頭頸部癌学会、2013. 6. 13-14、京王プラザホテル (東京)
 3. **Mizumachi T**, Oridate N, Sakashita T, Kano S, Hatakeyama H, Suzuki S, Homma A, Fukuda S Combined analysis of HPV status and p16 expression in Japanese patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma 20th IFOS World Congress. 2013. 6. 1-5 COEX convention center (Seoul, Korea)
 4. **水町貴諭**, 本間明宏, 坂下智博, 加納里志, 畠山博充, 鈴木清護, 折館伸彦, 福田諭 当科における二期的気管食道瘻形成術～彎曲型食道直達鏡の試作 第 14 回耳鼻咽喉科手術支援システム・ナビ研究会、2012. 11. 3、東京医科大学 (東京)
 5. **水町貴諭**, 加納里志, 本間明宏, 折館伸彦, 福田諭 HPV 陽性中咽頭癌の転移リンパ節の臨床像 第 25 回日本口腔・咽頭科学会、2012. 9. 13-14、熊本県立劇場 (熊本市)
 6. **Mizumachi T**, Oridate N, Sakashita T, Kano S, Hatakeyama H, Suzuki S, Homma A, Fukuda S Human papillomavirus in Japanese female laryngeal carcinoma 8th International Conference on Head & Neck Cancer, 2012. 7. 21-25, Metro

Toronto Convention Centre (Toronto, Canada)

7. 水町貴諭、鈴木清護、畠山博充、加納里志、坂下智博、本間明宏、折館伸彦、福田諭
中咽頭扁平上皮癌症例における HPV 感染と p16 の発現に関する検討
第 36 回日本頭頸部癌学会、2012. 6. 7-8、
島根県民会館（松江市）
8. 水町貴諭、加納里志、畠山博充、坂下智博、鈴木清護、本間明宏、折館伸彦、福田諭
女性喉頭癌症例における HPV 感染の検討
第 113 回日本耳鼻咽喉科学会、
2012. 5. 10-12、新潟コンベンションセンター（新潟市）
9. 水町貴諭、本間明宏、折館伸彦、福田諭
喫煙、飲酒歴のない女性の喉頭癌の発症に HPV 感染は関与しているか？
第 24 回日本喉頭科学会、2012. 3. 8-9、
金沢市文化ホール・金沢ニューグランドホテル（金沢市）
10. 水町貴諭、折館伸彦、本間明宏、坂下智博、加納里志、畠山博充、鈴木清護、福田諭
喉頭癌 T3 症例の治療成績の検討
第 22 回日本頭頸部外科学会、
2012. 1. 26-27、福島ビューホテル・ホテル福島グリーンパレス（福島市）
11. 水町貴諭、加納里志、本間明宏、折館伸彦、福田諭
HPV 感染による中咽頭癌治療の層別化戦略
第 24 回日本口腔・咽頭科学会、
2011. 9. 8-9、ANA クラウンプラザホテル広島（広島市）
12. 水町貴諭、畠山博充、加納里志、坂下智博、鈴木清護、本間明宏、折館伸彦、福田諭
＜パネルディスカッション 2＞個別化治療を目指す薬物療法、HPV 陽性中咽頭癌に対する個別化治療戦略
第 35 回日本頭頸部癌学会、2011. 6. 9-10、
ウイנקあいち（名古屋市）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

水町 貴諭 (MIZUMACHI TAKATSUGU)
北海道大学・北海道大学病院・助教
研究者番号：00507577

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし