

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 11 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24593024

研究課題名(和文) 唾液腺癌のオーダーメイド治療に向けての研究

研究課題名(英文) A study for the custom-made treatment of salivary gland tumors

研究代表者

園田 格 (Sonoda, Itaru)

東京医科歯科大学・歯学部附属病院・医員

研究者番号：20451974

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：口腔内に発生する病変は多様である。唾液腺癌(Salivary Gland Tumors:SGTs)は頭頸部癌の3～5%程度といわれている。当科で加療を行ったSGTsの中で粘表皮癌は1988年から2012年までの25年間で治療法や生存期間が確認できた症例は37例(男性17人、女性20人、平均年齢：54歳)であった。原発部位は口蓋18例で最も多く、次いで下顎歯肉7例などであった。病気分類はStage I (54.1%)、Stage II (27%)、Stage III (2.7%)、Stage IV (16.2%)であり疾患特異的5年・10年累積生存率はそれぞれ89.8%と79.8%であった。

研究成果の概要(英文)：There are pathological variations which occurs in the mouth,. The salivary gland tumors (SGTs) is said to be about 3-5 % of head and neck cancer-. There were 37 cases of mucoepidermoid carcinoma (17 males, 20 females and the average age: 54 years old) treated with our department in 25 years from 1988 to 2012 . There were 18 mucoepidermoid carcinoma cases occurs in the palate and 7 cases in mandible and so on. The percentage of Stage I is 54.1%, Stage II is 27%, Stage III is 2.7% and Stage IV is 16.2%. A disease, the accumulation survival rates were 89.8% and 79.8% in 5 and 10 respectively.

研究分野：口腔外科

キーワード：唾液腺癌 粘表皮癌 口腔癌

1. 研究開始当初の背景

口腔内に発生する新生物においては口腔扁平上皮癌については治療成績を向上させるため原発巣やリンパ節・遠隔転移に関する様々な研究が進められているが、唾液腺腫瘍においては発生頻度も低く報告は少ない。唾液腺腫瘍の中には腺様嚢胞癌、粘表皮癌、多形腺腫由来癌、など予後不良例も少なくなく、治療前の病態の把握や評価は重要であるが、十分に研究されていないのが現実である。唾液腺癌(Salivary Gland Tumors;SGTs)は頭頸部癌の3~5%程度といわれており、発生頻度としては少ないが病理組織型は非常に種類が多い。一般的に発育は緩慢と言われているが、既存の化学療法や放射線療法には感受性が低いと言われており手術が第一選択とされる。しかし腺様嚢胞癌や高悪性型の粘表皮癌、多形腺腫由来癌など一部の組織型においては極めて早期にリンパ節転移や遠隔転移を起こしている場合もあり、治療前の評価は非常に重要である。

2. 研究の目的

唾液腺癌における微小環境を明らかにし、筆者らが既に研究室において行っている遺伝子異常等との関連が認められれば、治療法等を選択出来るオーダーメイド治療への応用の可能性があると考ええる。しかし、我々の研究機関もしくは他の研究施設でも、口腔に関連する腫瘍の中でSGTsについて詳細な評価を十分に行っているとは言えない。高悪性型症例では、原発巣の切除に伴い、軟組織や硬組織(顎骨)の再建が必要な場合や、頸部のリンパ節の制御目的で郭清術も必須である事より体への侵襲が大きく、審美的な面からも患者には負担が大きい。SGTsの治療成績を向上させるためには原発巣の制御に加え頸部リンパ節転移を制御することは非常に重要である。原発巣治療後の再発や後発頸部リンパ節転移はSGTsの治療成績を左右する因子の一つといえるが、

それらの異常を実際の診断に役立て、各個人の癌の特徴に対応する手術方法や化学療法・放射線治療などの加療法を選択し提示できる段階には至っていない。これらの事からSGTsの再発・リンパ節転移・遠隔転移の予測や抗癌剤(分子標的薬を含めて)・放射線治療への感受性など癌の個性を明らかにする事が出来ると、術前後の治療法の選択肢がさらに広がる可能性があると考ええる。

上記の背景およびこれまでの研究成果をもとに本研究はSGTsにおいて予後や再発・リンパ節転移・遠隔転移などの予後の情報のある切除検体や細胞株(他臓器由来も含め)を用いて、マーカー候補遺伝子(MECT1, CRTC1, MAMAL2, CDKN2A, WISP-2等)の遺伝子レベルの異常や発現状態を評価し、それらのデータをもとに解析結果との関連性を評価し、新しい診断基準や治療法についての応用を目標とする。

3. 研究の方法

SGTsにおいて予後や再発・リンパ節転移・遠隔転移などの予後の情報のある切除検体や細胞株(他臓器由来も含め)を用いて、マーカー候補遺伝子の遺伝子レベルの異常や発現状態を評価する。

- a. SGTs由来の細胞株の作製
- b. 候補遺伝子の異常解析
- c. 候補遺伝子の選択
- d. 候補遺伝子の機能解析
- f. 治療法選択など臨床応用の検討

などの研究を進め、新しい診断基準や治療法についての臨床応用を目的とする。

4. 研究成果

当科で加療を行ったSGTsの中で粘表皮癌は1996年から2010年までの14年間で治療法や生存期間が確認できた症例は17例(男性8人、女性9人、年齢:20歳~79歳、平均年齢:54.7歳)であった。部位では大唾液腺は耳下腺1例、舌下腺1例、その他多い順に口蓋4

例、下顎4例、上顎3例、下顎4例、頬粘膜2例、上唇1例、下唇1例であった。治療法は全例で原発巣の切除を行っており、術前化学療法・放射線療法が1例、術後照射が1例、4例で頸部郭清術を行っていた。局所再発は無く、リンパ節転移が1例あり他病死が1例、例後発リンパ節転移が1例その他の2例はリンパ節転移を認めなかった。確認出来た生存期間は8カ月から12年で平均生存期間は68カ月であった。

その他、口腔外科領域に関わる疾患など適宜学会報告や、論文として発表を行った。

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2件)

園田 格, 鶴澤成一, 山口 聡, 山城正司, 原田 清

遺伝性血管性浮腫の小児に対して下顎の含歯性嚢胞摘出術を行った1例.

日本口腔外科学会雑誌、査読有、59(3):192~196(2013)

Michikawa C, Uzawa N, Kayamori K, Sonoda I, Ohyama Y, Okada N, Yamaguchi A, Amagasa T.

Clinical significance of lymphatic and blood vessel invasion in oral tongue squamous cell carcinomas.

Oral Oncol. 査読有. 48(4):320-4(2012)

[学会発表](計9件)

稲葉好則, 大山巖雄, 道 泰之, 黒原一人, 友松伸允, 園田 格, 中久木康一, 佐藤 豊, 儀武啓幸, 鶴澤成一, 豊島瑞枝

新規濃厚流動食が口腔外科手術後の栄養管理における消化器症状に及ぼす影響について

第31回日本静脈経腸栄養学会学術集会(2016年2月, 福岡)

園田 格, 佐久間朋美, 赤津千絵, 曾根絵

梨, 金 裕純, 鶴澤成一, 原田 清

左側下顎臼歯部に発生した腺性嚢原性嚢胞の1例

第200回 日本口腔外科学会 関東支部学術集会(2015年12月, 東京)

曾根絵梨, 園田 格, 名生邦彦, 赤津千絵, 金 裕純, 黒原一人, 原田 清

右側上顎に発生した石灰化嚢胞性嚢原性腫瘍の一例

第200回 日本口腔外科学会 関東支部学術集会(2015年12月, 東京)

園田 格, 儀武啓幸, 黒原一人, 中久木康一, 細木美佐, 友松伸允, 原田 清

Le Fort 型骨切り術後の抜釘症例に関する検討

第24回特定非営利活動法人日本顎変形症学会総会・学術大会(2014年6月, 福岡)

友松伸允, 黒原一人, 中久木康一, 儀武啓幸, 園田格, 細木美佐, 原田清

下行口蓋動脈周囲の骨量と上顎後方挙上の正確度との相関性について

第24回特定非営利活動法人日本顎変形症学会総会・学術大会(2014年6月, 福岡)

道 泰之, 鈴木美保, 三浦千佳, 川俣 綾, 園田 格, 山城正司, 原田 清, 出雲俊之

口腔表在癌の治療

第32回日本口腔腫瘍学会学術大会(2014年1月, 札幌)

SONODA Itaru, UZAWA Narikazu, SAKAMOTO Kei, HARADA Kiyoshi

Two cases of Plasmocytosis Circumorficialis.

21st International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery(2013年10月, バルセロナ)

道 泰之, 鈴木美保, 三浦千佳, 園田 格,
山城正司, 原田 清

小唾液腺原発粘表皮癌の臨床的検討
第67回日本口腔科学学会(2013年5月,
栃木)

園田 格, 鵜澤成一, 山口聡, 山城正司,
原田清

下顎嚢胞摘出術を行った遺傳性血管性浮
腫の小児の1例.

第46回日本口腔科学会関東地方部会(2012
年9月, 川越)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

園田 格 (SONODA, Itaru)
東京医科歯科大学, 歯学部附属病院, 医
員
研究者番号: 20451974

(2) 研究分担者

鵜澤 成一 (UZAWA, Narikazu)
東京医科歯科大学, 歯学部附属病院, 講
師
研究者番号: 30345285

(3) 連携研究者

()

研究者番号: