

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 14 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861531

研究課題名(和文) 分子生物学的手法による本邦中咽頭扁平上皮癌の予後リスクの層別化

研究課題名(英文) Risk stratifications for oropharyngeal carcinoma in Japan

## 研究代表者

齊藤 祐毅 (Saito, Yuki)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40611009

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)：本邦中咽頭癌における予後リスクおよび重複癌リスクに関して当科で経験した根治治療例からリスク分類を行った。p16陽性HPV陰性症例は予後がよい症例群であることが明らかになり、臨床に用いるうえではp16のみによる予後リスクの層別化は妥当である可能性が示唆された。また、重複癌リスクに関してはHPV陽性中咽頭癌は重複癌リスクは非常に少なく、その一方で多量飲酒者の重複癌リスクは高いため、中咽頭癌に関する重複癌リスクに関してのリスク層別化が可能であった。

研究成果の概要(英文)：Over a 9-year period, a retrospective case comparison study of the pathology database was conducted. We performed immunohistochemistry for the p16 protein, in situ hybridization for human papillomavirus-deoxyribonucleic acid and polymerase chain reaction for the human papillomavirus-deoxyribonucleic acid oncogene E6 in oropharyngeal carcinoma in Japanese patients. In oropharyngeal carcinoma, the prevalences of p16(+)human papillomavirus(+), p16(+)human papillomavirus(-), p16(-)human papillomavirus(+) and p16(-)human papillomavirus(-) were 32% (48/150), 7% (10/150), 2% (3/150) and 59% (89/150), respectively. In multivariate Cox regression models, p16 was the independent prognostic factor, regardless of human papillomavirus status. The conclusion is p16 expression was a reliable prognostic and biomarker regardless of human papillomavirus status.

研究分野：頭頸部腫瘍学

キーワード：中咽頭癌 HPV

## 1. 研究開始当初の背景

頭頸部扁平上皮癌は従来酒、タバコ発癌によるものと考えられていたが、近年中咽頭癌においては HPV の発癌に対する関与が欧米を中心に提唱され、HPV 関連中咽頭癌と酒タバコ関連頭頸部がんとのその臨床像、とりわけ予後が異なること、増加傾向であることが報告されていた。中国南東部における上咽頭癌の発癌やインドにおける嚙みタバコと口腔癌の発症など、頭頸部扁平上皮癌は人種によって好発部位や予後も異なることが知られている。そのため、欧米での HPV 関連中咽頭癌の知見をそのまま本邦にあてはめてよいのかは不明な点が多く、研究開始当初は実臨床において本邦 HPV 関連中咽頭癌の予後や重複癌予後に関して詳細なリスク分類は提唱されておらず、また HPV 因子を検索する際にどの因子で調べることが十分なのか、また HPV 関連中咽頭癌発症のリスク因子についても明らかではなかった。

## 2. 研究の目的

本邦における中咽頭癌発症のリスク、予後リスクの層別化を明らかにすること。

## 3. 研究の方法

東京大学耳鼻咽喉科において治療を行った中咽頭癌患者のうち、同意を得た症例の癌腫から HPV 関連の有無を明らかにするため、p16 発現、ISH-HPV 発現、PCR-E6 発現を検索した。HPV 発癌に関するリスク因子を明らかにするために、以前子宮頸癌の発癌リスクが提唱されていた TP53 変異のコドン 72 遺伝子多形をダイレクトシーケンシング法によって検索した。

## 4. 研究成果

中咽頭癌のうち、検討症例中の ISH-HPV、p16 免疫染色、PCR-E6 発現を後ろ向きに検査したところ、p16 免疫染色で陽性が得られた症例の一部に ISH-HPV 陰性の症例が認められた。

ISH-HPV 陽性例に関しては HPV の発癌因子が強い症例と考え、症例背景としての重複癌の因子を検索した。結果、ISH-HPV 陽性中咽頭癌の異時性重複癌の頻度は低く、また ISH-HPV 陰性中咽頭癌のうち NO 症例が重複癌が最も多かった。同時性重複癌に関しては大量飲酒者が食道癌をはじめとした重複癌が多く、重複癌リスクに関して層別化が可能であった。

次いで p16 陽性症例と HPV 陽性症例のうち、臨床上問題となる p16 陽性 HPV 陰性癌の予後

に関して検索をすすめた。その結果、p16 および HPV はともに単変量解析では予後因子と考えられたが、多変量解析を行ったところ p16 が HPV よりも強い因子であった。また、p16 陽性 HPV 陰性症例の予後は p16 陰性症例と比較して悪くなく、臨床上的リスク分類としては p16 免疫染色単独としても許容されることと考えた。

HPV 陽性癌が欧米と比較して本邦ですくないことが人種差によるものと考え、HPV の発癌機構とふくめて人種差としての TP53 遺伝子多形のうち、頻度がよく知られており、子宮頸癌で先行研究があるコドン 72 の遺伝子多形と HPV の physical status を比較検討した。その結果、HPV の physical status が integrate している症例が若年に多いという知見は得られたが、コドン 72 の遺伝子多形は HPV の発癌機構との直接の関連は見いだせなかった。

## 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 19 件)

1 Induction chemotherapy for p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. Yuki Saito, Mizuo Ando, Go Omura, Kazuo Yasuhara, Masafumi Yoshida, Wataru Takahashi, Tatsuya Yamasoba. Laryngoscope Investigative Otolaryngology. 2016;2:28-32.

2 Cerebral infarction after intra-arterial and intravenous chemoradiotherapy for head and neck cancer: a retrospective analysis using a Japanese inpatient database. Sayaka Suzuki, Hideo Yasunaga, Hiroki Matsui, Kiyohide Fushimi, Yuki Saito, Tatsuya Yamasoba. Head & Neck. 2016 in press.

3 Early Oral Cancer: Unsolved Debate. Hiroto Ishiki, Yuki Saito, Naoki Shimada, Satoru Iwase. Anatomy & Physiology. 2016 in press.

4 Factors associated with neck hematoma after thyroidectomy: a retrospective analysis using a Japanese inpatient database. Suzuki S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Saito Y, Yamasoba T. Medicine (Baltimore). 2016 Feb;95(7):e2812.

5 Frequent Copy Gain of the MET Gene in Hypopharyngeal and Laryngeal Cancer in Japanese Population. Ken Akashi, Yasuhiro

Ebihara, Go Omura, Yuki Saito, Masafumi Yoshida, Mizuo Ando, Takahiro Asakage, Tatsuya Yamasoba, and Yoshinori Murakami. *Journal of Cancer Therapy*. 2015;6:1093-1102.

6 Human papillomavirus 16 physical status and TP53 codon 72 polymorphism in Japanese HPV-positive oropharyngeal cancer patients. Yuki Saito, Mizuo Ando, Chisato Fujimoto, Go Omura, Kenya Kobayashi, Takahiro Asakage, and Tatsuya Yamasoba. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2016;78:46-54.

7 Differences in Postoperative Hearing Outcomes and Vertigo in Patients with Otosclerosis Treated with Laser-Assisted Stapedotomy versus Stapedectomy. Sakamoto T, Kikuta S, Kikkawa YS, Tsutsumiuchi K, Kanaya K, Fujimaki Y, Ueha R, Saito Y, Yamasoba T. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2015;77(5):287-93.

8 Prognostic value of p16 expression irrespective of human papillomavirus status in patients with oropharyngeal carcinoma. Saito Y, Yoshida M, Omura G, Kobayashi K, Fujimoto C, Ando M, Sakamoto T, Asakage T, Yamasoba T. *Jpn J Clin Oncol*. 2015 ;45(9):828-36.

9 Nerve Growth Factor Signals as Possible Pathogenic Biomarkers for Perineural Invasion in Adenoid Cystic Carcinoma. Kobayashi K, Ando M, Omura G, Saito Y, Kondo K, Yamasoba T, Shinozaki-Uxhiku A, Fukayama M, Asakage T. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2015;153(2):218-24.

10 Maxillary carcinosarcoma: Identification of a novel MET mutation in both carcinomatous and sarcomatous components through next generation sequencing. Ando M, Saito Y, Morikawa T, Omura G, Kobayashi K, Akashi K, Yoshida M, Ebihara Y, Fujimoto C, Fukayama M, Yamasoba T, Asakage T. *Head Neck*. 2015;37:E179-85.

11 Comorbidities Predict Poor Prognosis for Advanced Head and Neck Cancer Patients Treated with Major Surgery. Omura G, Ando M, Saito Y, Kobayashi K, Yamasoba T, Asakage T. *Head Neck*. 2016 Mar;38:364-9.

12 High Incidence of Null-Type Mutations of the TP53 Gene in Japanese Patients with

Head and Neck Squamous Cell Carcinoma  
Ebihara Y, Iwai M, Akashi K, Ito T, Omura G, Saito Y, Yoshida M, Ando M, Asakage T, Yamasoba T, Murakami Y. *Journal of Cancer Therapy* Vol.5 No.7, June 12, 2014

13 Laryngeal Cancer in a Patient with Amyotrophic Lateral Sclerosis. Yoshihara S, Asakage T, Saito Y, Nito T, Shimizu J, Tsuji S, Yamasoba T. *J Otol Rhinol* 2014, 3:3

14 Prognostic factors for long-term hearing preservation after canal-tympanoplasty for congenital aural atresia. Sakamoto T, Kikuta S, Kikkawa YS, Kinoshita M, Saito Y, Kobayashi K, Kakigi A, Suzuki M, Yamasoba T. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272(11):3151-6.

15 Clinical Features of Human Papilloma Virus-Related Head and Neck Squamous Cell Carcinoma of an Unknown Primary Site. Kobayashi K, Saito Y, Omura G, Ando M, Sakamoto T, Yamasoba T, Asakage T. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2014;76(3):137-46.

16 Disease control and clinicopathological prognostic factors of total pharyngolaryngectomy for hypopharyngeal cancer: a single-center study. Omura G, Ando M, Saito Y, Kobayashi K, Yamasoba T, Asakage T. *Int J Clin Oncol*. 2015;20(2):290-7.

17 Negative human papillomavirus status and excessive alcohol consumption are significant risk factors for second primary malignancies in Japanese patients with oropharyngeal carcinoma. Yuki Saito, Yasuhiro Ebihara, Tetsuo Ushiku, Go Omura, Kenya Kobayashi, Mizuo Ando, Takashi Sakamoto, Masashi Fukayama, Tatsuya Yamasoba, and Takahiro Asakage. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(6):564-9.

18 Salvage Surgery For Local Residual or Recurrent Pharyngeal Cancer After Radiotherapy or Chemoradiotherapy. Omura G, Saito Y, Ando M, Kobayashi K, Ebihara Y, Yamasoba T, Asakage T. *Laryngoscope*. 2014 Sep;124(9):2075-80.

19 Prognostic value of p16 expression and alcohol consumption in Japanese patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. Saito Y, Yoshida M, Ushiku T, Omura G, Ebihara Y, Shimono T, Fukayama M, Yamasoba T, Asakage T. *Cancer*.

〔学会発表〕(計 7 件)

1 中咽頭前壁癌に対する動注化学療法併用放射線療法の検討 2016 年 頭頸部外科学会(名古屋)

2 p16 expression in oropharyngeal and nasopharyngeal carcinoma. 2015 年 Japan-Taiwan Joint Conference of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (東京)

3 A retrospective analysis of prognostic factors of maxillary squamous cell carcinoma. 2015 International Conference of Asian Society of Head and Neck Society 2015 年(神戸)

4 Analysis of the physical status of HPV-16 and TP53 codon 72 polymorphisms in Japanese patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma 2014 International Federation of Head and Neck Surgery 2014 年(New York)

5 当科における喉頭癌の治療成績の検討 2014 年頭頸部癌学会(東京)

6 Negative HPV status and alcohol consumption are significant risk factors for second primary malignancies in Japanese patients with oropharyngeal carcinoma 2013 年 Japan-Taiwan Joint Conference of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (台北)

7 中咽頭扁平上皮癌における p16 発現と ISH-HPV 発現の比較 2013 年頭頸部癌学会(東京)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

齊藤 祐毅 (SAITO, Yuki )  
東京大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号 : 40611009

### (2)研究分担者 なし

( )

研究者番号 :

### (3)連携研究者 なし

( )

研究者番号 :