

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 23 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26861353

研究課題名(和文)ミトコンドリアDNAの解析による頭頸部癌の癌化、予後因子の解明

研究課題名(英文)Analysis of mitochondrial DNA in head and neck cancer

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) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：HPV関連中咽頭癌は非関連癌と比べ予後が良好であり、UICCのTNM分類第7版は予後を反映されなくなった。2017年に改訂される第8版ではHPV関連癌において、新しい分類基準が設けられた。当科症例にて検討したところ、HPV関連癌において第7版分類では大半がIV期であったが、第8版分類では大半がI期と分類された。第7版分類による3年粗生存率はI-III期とIV期の間に統計学的有意差を認めなかったが、第8版分類ではI-II期とIII期の間に有意差を認めた。以上のことからHPV関連癌においては第7版分類では予後が反映されていないが、第8版では反映されることが当科症例でも明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The 8th edition AJCC/UICC TNM staging is effective for HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC) after January 1, 2017. We retrospectively analyzed 175 patients with OPSCC treated in Hokkaido University Hospital between 1998 and 2014. Of the 152 OPSCC patients, 83 (47.4%) were positive for HPV, and 92 (52.6%) were negative. 3-year overall survival rate was significantly lower in the HPV-negative patients with stage III and IV as compared with stage I and II. 3-year overall survival rate was not significantly different between stage I-III versus stage IV. According to 8th edition AJCC/UICC TNM staging system, 3-year overall survival rate was relatively distinguishable between stage I-II and III. The 7th edition AJCC/UICC TNM staging system is acceptable for HPV-negative patients, however, unsuitable for HPV-positive patients. The 8th edition AJCC/UICC TNM staging system is suitable for HPV-related OPSCC in Japan.

研究分野：頭頸部癌

キーワード：頭頸部癌 中咽頭癌 HPV ミトコンドリアDNA

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌は治療法の進歩により奏効率の改善はみられたものの、生存率の改善には結びついておらず、頭頸部癌の生存率は数十年間改善されていないのが現状である。この状況を打破するためには基礎的研究に基づいた臨床的 break through が強く求められている。頭頸部癌の生存率が改善されない要因の一つに、頭頸部癌組織の不均一性 (heterogeneity) があげられる。頭頸部癌は heterogeneity が強く、同一ステージ、同一組織型に対して同様の治療を行ったとしても、局所再発や遠隔転移、二次発癌が生じてしまうこともあり、治療成績を低下させている。頭頸部癌における heterogeneity は治療の大きな障壁となっており、その解明と克服が治療成績の改善につながるものと思われる。

2. 研究の目的

中咽頭扁平上皮癌に症例において HPV 関連癌での予後因子を明らかにする。

3. 研究の方法

1998 年から 2014 年に当科にて加療を行った HPV 関連中咽頭癌 83 例を対象に後方視的に検討を行った。HPV 関連の評価は第 8 版に従って p16 免疫染色にて行った。

4. 研究成果

HPV 関連癌において第 7 版分類では大半が IV 期であったが、第 8 版分類では大半が I 期と分類された。第 7 版分類による 3 年粗生存率は I-III 期と IV 期の間に統計学的有意差を認めなかったが、第 8 版分類では I-II 期と III 期の間に有意差を認めた。以上のことから HPV 関連癌においては第 7 版分類では予後が反映されていないが、第 8 版では反映されることが当科症例でも明らかとなった。第 8 版は分類基準が大幅に変わるのでその取扱いに注意が必要である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 24 件)

1. Mizumachi T, Homma A, Sakashita T, Kano S, Hatakeyama H, Fukuda S. Confirmation of the eighth edition of the AJCC/UICC TNM staging system for HPV-mediated oropharyngeal cancer in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2017 Mar 7. doi: 10.1007/s10147-017-1107-1110. (査読有)
2. Tsushima N, Sakashita T, Homma A, Hatakeyama H, Kano S, Mizumachi T, Kakizaki T, Suzuki T, Fukuda S. The role of prophylactic neck dissection and tumor thickness evaluation for patients with cN0 tongue squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Nov;273(11):3987-3992. (査読有)
3. Suzuki T, Sakashita T, Homma A, Hatakeyama H, Kano S, Mizumachi T,

Yoshida D, Fujima N, Onimaru R, Tsuchiya K, Yasuda K, Shirato H, Suzuki F, Fukuda S. Effectiveness of superselective intra-arterial chemoradiotherapy targeting retropharyngeal lymph node metastasis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Oct;273(10):3331-3336. doi: 10.1007/s00405-016-3933-5. Epub 2016 Feb 13. (査読有)

4. Kano S, Homma A, Hatakeyama H, Mizumachi T, Sakashita T, Kakizaki T, Fukuda S. Pretreatment lymphocyte-to-monocyte ratio as an independent prognostic factor for head and neck cancer. *Head Neck*. 2016 Sep 12. doi: 10.1002/hed.24576. (査読有)
5. Homma A, Hatakeyama H, Mizumachi T, Kano S, Sakashita T, Kuramoto R, Nakamaru Y, Onimaru R, Tsuchiya K, Yoshida D, Yasuda K, Shirato H, Fukuda S. A Retrospective Study of G-Tube Use in Japanese Patients Treated with Concurrent Chemoradiotherapy for Hypopharyngeal Cancer. *PLoS One*. 2016 Aug 24;11(8):e0161734. doi: 10.1371/journal.pone.0161734. eCollection 2016. (査読有)
6. 坂下 智博, 対馬 那由多, 本間 明宏, 水町 貴倫, 福田 諭. 下咽頭癌に対する Cisplatin 週 1 回放射線化学療法と導入化学療法の有用性と治療完遂率に関する検討. *口腔・咽頭科* 29 巻 2 号 Page169-174(2016.06) (査読有)
7. 水町 貴倫, 本間 明宏. <総説>【中咽頭癌-HPV の視点からみた大きな変化】治療 中咽頭癌の予後因子は? *JOHNS* 32 巻 3 号 Page323-325(2016.03) (査読無)
8. Furusawa J, Homma A, Onimaru R, Sakashita T, Yoshida D, Hatakeyama H, Mizumachi T, Kano S, Tsuchiya K, Yasuda K, Shirato H, Fukuda S. Indications for superselective intra-arterial cisplatin infusion and concomitant radiotherapy in cases of hypopharyngeal cancer. *Auris Nasus Larynx*. 2015 Dec;42(6):443-448. (査読有)
9. Sakashita T, Homma A, Hatakeyama H, Furusawa J, Kano S, Mizumachi T, Iizuka S, Onimaru R, Tsuchiya K, Yasuda K, Shirato H, Fukuda S. Clinical outcomes of weekly cisplatin chemoradiotherapy for patients with pyriform sinus cancer. *Int J Clin Oncol*. 2015 Dec;20(6):1081-1085. (査読有)
10. Homma A, Nakamaru Y, Hatakeyama H, Mizumachi T, Kano S, Furusawa J,

- Sakashita T, Shichinohe T, Ebihara Y, Hirano S, Furukawa H, Hayashi T, Yamamoto Y, Fukuda S. Early and long-term morbidity after minimally invasive total laryngo-pharyngo-esophagectomy with gastric pull-up reconstruction via thoracoscopy, laparoscopy and cervical incision. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015 Nov;272(11):3551-3556. (査読有)
11. Homma A, Nakamaru Y, Sakashita T, Onimaru R, Terasaka S, Tsuchiya K, Yoshida D, Yasuda K, Hatakeyama H, Furusawa J, Mizumachi T, Kano S, Shirato H, Fukuda S. Management for squamous cell carcinoma of the nasal cavity and ethmoid sinus: A single institution experience. *Auris Nasus Larynx.* 2015 Oct;42(5):377-381. (査読有)
  12. Homma A, Sakashita T, Hatakeyama H, Kano S, Mizumachi T, Nakamaru Y, Yoshida D, Onimaru R, Tsuchiya K, Yasuda K, Shirato H, Fukuda S. The efficacy of superselective intra-arterial infusion with concomitant radiotherapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Acta Otolaryngol.* 2015 Sep;135(9):950-954. (査読有)
  13. Sakashita T, Homma A, Hatakeyama H, Furusawa J, Kano S, Mizumachi T, Iizuka S, Onimaru R, Tsuchiya K, Yasuda K, Shirato H, Fukuda S. Comparison of acute toxicities associated with cetuximab-based bioradiotherapy and platinum-based chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: A single-institution retrospective study in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2015 Aug;135(8):853-858. (査読有)
  14. 折館 伸彦, 水町 貴諭, 佐野 大佑. <総説> ヒト乳頭腫ウイルス(HPV)関連中咽頭癌. 耳鼻咽喉科展望 58 巻 4 号 Page194-197(2015.08)(査読無)
  15. Mizumachi T, Homma A, Kakizaki T, Sakashita T, Kano S, Hatakeyama H, Tsuchiya K, Yasuda K, Onimaru R, Shirato H, Taguchi J, Shimizu Y, Kinoshita I, Akita H, Fukuda S. Feasibility and efficacy of induction docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil chemotherapy combined with concurrent weekly cisplatin chemoradiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 2015 Jun;20(3):431-437. (査読有)
  16. Hatakeyama H, Mizumachi T, Sakashita T, Kano S, Homma A, Fukuda S. Epithelial-mesenchymal transition in human papillomavirus-positive and -negative oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep.* 2014 Dec;32(6):2673-2679. (査読有)
  17. 水町 貴諭, 加納 里志, 坂下 智博, 畠山 博充, 本間 明宏, 福田 諭. 頸部腫瘤摘出・生検後に中咽頭癌と診断された症例の検討. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 117 巻 12 号 Page1463-1470(2014.12) (査読有)
  18. 水町 貴諭, 折館 伸彦. <総説>【耳鼻咽喉科とウイルス】 頭頸部扁平上皮癌と HPV. *JOHNS* 30 巻 11 号 Page1619-1621(2014.11) (査読無)
  19. Sakashita T, Homma A, Hatakeyama H, Kano S, Mizumachi T, Furusawa J, Yoshida D, Fujima N, Onimaru R, Tsuchiya K, Yasuda K, Shirato H, Fukuda S. The incidence of late neck recurrence in NO maxillary sinus squamous cell carcinomas after superselective intra-arterial chemoradiotherapy without prophylactic neck irradiation. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014 Oct;271(10):2767-2770. (査読有)
  20. 加納 里志, 本間 明宏, 鈴木 清護, 畠山 博充, 古沢 純, 水町 貴諭, 坂下 智博, 折館 伸彦, 福田 諭. 原発不明頸部リンパ節転移におけるヒト乳頭腫ウイルスの解析. *頭頸部癌* 40 巻 3 号 Page344-348(2014.10) (査読有)
  21. Hirata K, Fujima N, Mizumachi T, Bandarchi B, Roesler JM. Radiological images of keratocystoma: a rare tumor of the parotid gland. *Acta Radiol Short Rep.* 2014 Sep 26;3(8):2047981614549497. doi: 10.1177/2047981614549497. eCollection 2014 Sep. (査読有)
  22. Sakashita T, Homma A, Hatakeyama H, Mizumachi T, Kano S, Furusawa J, Iizuka S, Hoshino K, Hatanaka KC, Oba K, Fukuda S. The potential diagnostic role of the number of ultrasonographic characteristics for patients with thyroid nodules evaluated as bethesda I-v. *Front Oncol.* 2014 Sep 23;4:261. doi: 10.3389/fonc.2014.00261. eCollection 2014. (査読有)
  23. Sakashita T, Homma A, Hatakeyama H, Kano S, Mizumachi T, Furusawa J, Yoshida D, Fujima N, Onimaru R, Tsuchiya K, Yasuda K, Shirato H, Suzuki F, Fukuda S. Salvage operations for patients with persistent or recurrent cancer of the maxillary

- sinus after superselective intra-arterial infusion of cisplatin with concurrent radiotherapy. **Br J Oral Maxillofac Surg.** 2014 Apr;52(4):323-328. (査読有)
24. **水町 貴諭**, 本間 明宏, 坂下 智博, 加納 里志, 畠山 博充, 土屋 和彦, 安田 耕一, 鬼丸 力也, 白土 博樹, 福田 諭. 中咽頭扁平上皮癌症例に対する Weekly CDDP 併用化学放射線療法の臨床的検討. **頭頸部癌** 40 巻 1 号 Page66-70(2014.04) (査読有)
- [学会発表](計 11 件)
1. 第 214 回日本耳鼻咽喉科学北海道地方会 2016.10.30 札幌医科大学(北海道札幌市)
- HPV 関連中咽頭癌症例における TNM 分類改訂ともなう病期分類と生存率の検討  
**水町貴諭**, 本間明宏, 坂下智博, 加納里志, 畠山博充, 福田諭
2. 第 1 回日本 HPV 研究会 2016.10.19 TKP 横浜駅西口カンファレンスセンター(神奈川県横浜市)
- シンポジウム 2 頭頸部癌における HPV 関連癌とその治療戦略  
HPV 関連中咽頭癌における HPV 関連癌とその治療戦略  
**水町貴諭**
3. 9th International Conference on Head and Neck Cancer 2016.7.16-20 Washington State Convention Center (Seattle, USA)
- Human papillomavirus and survival of the patients with oropharyngeal cancer in Hokkaido, Japan  
**Mizumachi T**, Homma A, Sakashita T, Kano S, Hatakeyama H, Fukuda S
4. 第 40 回日本頭頸部癌学会 2016.6.9-10 ソニックシティ(埼玉県さいたま市)
- 中咽頭扁平上皮癌に対する化学放射線療法施行症例の臨床的検討  
**水町貴諭**, 坂下智博, 加納里志, 畠山博充, 本間明宏, 土屋 和彦, 安田 耕一, 鬼丸 力也, 白土 博樹, 福田諭
5. 第 28 回日本喉頭科学会 2016.3.3-4 コングレコンベンションセンター(大阪府大阪市)
- 喉頭乳頭腫症例における HPV 感染と治療成績の検討  
**水町貴諭**, 溝口兼司, 畠山博充, 本間明宏, 福田諭
6. 第 67 回日本気管食道科学会 2015.11.19-20 ザ・セレクトン福島(福島県福島市)
- 喉頭腫瘍における HPV 感染の検討  
**水町貴諭**, 中園彬, 坂下智博, 加納里志, 畠山博充, 本間明宏, 福田諭
7. 第 4 回アジア頭頸部癌学会・第 39 回日本頭頸部癌学会 2015.6.3-6 神戸国際会議場(兵庫県神戸市)

- Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer in Hokkaido, Japan  
**Mizumachi T**, Kano S, Sakashita T, Hatakeyama H, Homma A, Fukuda S
8. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2015.5.20-23 東京国際フォーラム(東京都千代田区)
- 喉頭癌 T1 症例の臨床的検討  
**水町貴諭**, 中園彬, 坂下智博, 加納里志, 畠山博充, 本間明宏, 福田諭
9. 13th Asia-Oceania ORL-HNS Congress 2015.3.19-22 Taipei International Convention Center (Taipei, Taiwan)
- A clinical study of cases diagnosed as being oropharyngeal carcinoma after cervical mass extirpation/biopsy  
**Mizumachi T**, Kano S, Sakashita T, Hatakeyama H, Homma A, Fukuda S
10. 5th WORLD CONGRESS of International Fiederation of Head and Neck Oncologic Societies (IFHNOS) 2014.7.26-30 The Marriott Marquis Time Square (New York, USA)
- Feasibility and efficacy of induction docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil chemotherapy combined with concurrent weekly cisplatin chemoradiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma.  
**Mizumachi T**, Homma A, Sakashita T, Kano S, Hatakeyama H, Fukuda S
11. 第 38 回日本頭頸部癌学会 2014.6.12-13 東京ファッションタウンビル(東京都江東区)
- 局所進行頭頸部癌に対する導入化学療法後の weekly CDDP 併用化学放射線療法の安全性と有用性の検討  
**水町貴諭**, 本間明宏, 坂下智博, 加納里志, 畠山博充, 清水康, 秋田弘俊, 土屋和彦, 安田耕一, 鬼丸 力也, 白土博樹, 福田諭

[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 なし

#### 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  
( )

研究者番号：

(3) 連携研究者 なし  
( )

研究者番号：

(4) 研究協力者 なし  
( )