

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 13 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26861379

研究課題名(和文) 中咽頭癌治療効果とADH,ALDH遺伝子多型に関する研究

研究課題名(英文) Prognostic value of ALDH polymorphism in Japanese patients with oropharyngeal cancer

研究代表者

四宮 弘隆 (Shinomiya, Hiroataka)

神戸大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00725385

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000円

研究成果の概要(和文)：中咽頭癌における予後因子として欧米の研究ではHPVおよび喫煙が挙げられ、良く認知されてきた。しかし、本邦では過去に中咽頭癌に対するアルコールの影響を指摘する報告が見られた。それは日本人が特にアルコール代謝をつかさどるALDHヘテロが多いことに起因しているのではないかと仮定した。中咽頭癌患者81例の遺伝子多型を検索し、検討を行ったところ、HPVの次に喫煙よりもALDHの遺伝子多型が予後により影響を与える可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：As a prognostic factor in oropharyngeal cancer, HPV and smoking have been mentioned in European and American studies and well recognized. However, in Japan, there were some reports reporting the influence of alcohol on oropharyngeal cancer in the past. It was assumed that the Japanese are attributed to the fact that ALDH heterozygotes which is responsible for alcohol metabolism in particular are many. We searched gene polymorphisms in 81 patients with oropharyngeal carcinoma and examined them. As a result, it was suggested that genetic polymorphism of ALDH may be affected by prognosis rather than smoking and HPV status.

研究分野：頭頸部癌

キーワード：中咽頭癌 ALDH アルコール 遺伝子多型 予後因子

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌は全悪性腫瘍の約 5%をしめ、近年口腔癌、咽頭癌を中心に患者数は増加している。その中で、近年のトピックスとして HPV (ヒト乳頭腫ウイルス) の感染が中咽頭癌の発症に関与することがわかってきた。さらに HPV が関連した中咽頭癌ではその他の中咽頭癌に比較して、予後が良好であることが数々報告されている。それに伴い、中咽頭癌において HPV 感染ステータスは強力な独立した予後因子として位置づけられるようになった。以前から頭頸部癌の発症要因として、喫煙、飲酒はよく知られており、頭頸部癌全体の約 80%に関与しているとされる。特に飲酒に関しては flasher (飲酒により顔が赤くなるタイプ) において特に発症のリスクがあるとされている。

アルコール (エチルアルコール) の代謝には主に 2 つの酵素が働いている。まずエチルアルコールが ADH (アルコール脱水素酵素) によりアセトアルデヒドに分解される。次に ALDH (アセトアルデヒド脱水素酵素) によって酢酸に分解される。ALDH2 は 517 のアミノ酸から構成されるタンパクであるが、487 番目の塩基配列の違いにより 3 タイプの遺伝子多型があることが知られている。1*/1* (homo type) および 1*/2* (hetero type)、2*/2* (null type) である。1*/1* に比べ、1*/2* は約 1/16 しか活性を有さず、2*/2* は代謝活性を有さない。

ADH の活性があり、ALDH が 1*/2* であるヒトは飲酒によってエチルアルコールからアセトアルデヒドへの分解は進むものの、アセトアルデヒドの分解が進みにくく、発癌性のあるアセトアルデヒドが高濃度となりやすい性質であると考えられる。

人種によってこの酵素の活性は違っており、特にアジア人はヘテロタイプが多いことが知られている。

ALDH 活性の違いによる咽頭癌の臨床像へ

の影響を示唆する報告があるが、咽頭癌の予後や治療効果との関連に関してはあまり報告が見られない。

2. 研究の目的

近年咽頭癌の発癌誘因として HPV (ヒト乳頭腫ウイルス) に注目が集まり、中咽頭癌における HPV の関与が重要な予後因子であることが明らかとなった。ADH (アルコール脱水素酵素) および ALDH (アセトアルデヒド脱水素酵素) の遺伝子多型が咽頭癌の発症リスクを上昇させることが報告されているが、予後や治療効果との関連は議論されてこなかった。この遺伝子多型のない欧米の大規模試験では議論の対象とならないが、多型の多い日本においては HPV に加えて、重要な予後因子として新たな breakthrough となる可能性がある。予防医学の観点から社会に啓発を行うとともに、病因をターゲットとした患者個々に最も有効な治療法の開発につなげていくことを目的としている。

3. 研究の方法

2006 年から 2011 年に当院で治療を行った咽頭癌患者 (81 例) 患者年齢、性別、腫瘍の原発、病期分類、喫煙量、飲酒量、既往歴、治療方法、HPV の腫瘍への発現、生存情報などを含め、本研究の対象とする。生検組織、手術標本のパラフィン包埋切片を使用する。組織の脱パラフィン、脱キシレン処理を行って、DNA の抽出処理を行う。ホルマリン固定を行った組織から抽出した DNA は切断、化学修飾等の影響を受けているため、PCR 効率が極度に低下している可能性がある。このような DNA サンプルから高効率に DNA の増幅を行うために、高成功率 PCR 酵素である KOD FX を使用して PCR を行うことで、成功率を担保する。その後 Taqman probe 法を用いて ADH1B、ALDH2 の遺伝子多型を検索する。併せて組織の p16 免疫染色を行う。

臨床情報と匿名性を保った状態で遺伝子情報を結合し、統計学的検討を行う。

4. 研究成果

2006年4月から2011年3月までに当院で初回治療を行った中咽頭癌症例 98 例のうち根治治療を行った 92 例を対象とした。観察期間中央値は 42 ヶ月 (2 ヶ月~90 ヶ月)、初診時年齢 31 歳~85 歳 (平均 63.8 歳)、性別は男性 73 例、女性 19 例であった。

臨床情報の背景を示す。内訳は亜部位別では前壁 20 例、側壁 55 例、上壁 12 例、後壁 5 例であった。病期分類は Stage , , , A, B : 5 例, 13 例, 17 例, 47 例, 10 例と 80% が stage 以上の進行期であった。初回治療の内訳は CRT65 例、RT9 例、手術 14 例であった。

全症例の 5 年全生存率 (OS) は 72%、5 年疾患特異的生存率 (CSS) は 79%、5 年無再発生存は 70%であった。

p16 陽性例は陰性例に比較して有意に予後良好であった。(3y-OS : 87% vs 67% p=0.007) これは従来報告されている結果と同様の結果であった。

P16 陽性群、p16 陰性で ALDH ヘテロ群、p16 陰性で ALDH ホモ群の 3 群にリスク別分類した。p16 陰性 ALDH ヘテロ群は p16 陰性 ALDH ホモ群に比較して予後不良な傾向が認められた。(3y-OS : 48% vs 78% p=0.087) また頭頸部、食道重複癌は p16 陰性、ALDH ヘテロ例で多い傾向にあった。

これらの結果から、症例数は 81 例と限定されるものの、日本人に置いては ALDH 遺伝子多型が中咽頭癌の予後因子の一つとなる可能性が示唆された。中咽頭癌の予後に人種差が影響する可能性を示したこととなる。また特に p16 陰性で ALDH ヘテロ例では頭頸部、食道重複癌の発生が多いことから、定期的な上部消化管内視鏡検査で重複癌の精査を行っていることが望ましいと考えられた。

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 0 件)

現在英文雑誌投稿中。

[学会発表](計 3 件)

四宮弘隆、ADH,ALDH polymorphisms in Patients with the oropharyngeal carcinomas、第 4 回アジア頭頸部癌学会、2015 年 6 月、神戸

四宮弘隆、Prognostic value of ALDH potymorphisms in Japanease patients with oropharyngeal cancer、16th joint meeting of otorhynoralynology head and neck、2016 年 3 月、東京

四宮弘隆、中咽頭癌における ADH,ALDH 遺伝子多型に関する検討、日本頭頸部癌学会、2016 年 6 月、東京

[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

四宮 弘隆 (Hiroataka Shinomiya) 神戸大
学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00725385

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()