

令和元年6月10日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11235

研究課題名(和文)鼻・副鼻腔乳頭腫における癌化メカニズムの解明と予測マーカーの確立

研究課題名(英文)The establishment of tumor marker in diagnosing inverted papilloma and sinonasal squamous cell carcinoma

研究代表者

安松 隆治 (Yasumatsu, Ryuji)

九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：00444787

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：鼻・副鼻腔乳頭腫症例では組織、血清ともにSCCA1発現量が有意に高いのに対して、癌合併乳頭腫、上顎洞癌へと移行していくのに伴いSCCA1発現量は減少し、逆にSCCA2発現量が増加する傾向が認められた。以上の結果から血清SCC抗原に加えてSCCA1、SCCA2を新たに測定し、SCC抗原の上昇を確認した上でSCCA2/SCCA1比を測定することによって内反性乳頭腫と上顎洞癌症例を鑑別できる可能性が示唆された。また、内反性乳頭腫の発生に低リスク型HPVの感染が関与している可能性はあるものの、内反性乳頭腫の癌化への過程に高リスク型HPVの関与は否定的であると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

悪性腫瘍の早期発見を目的として腫瘍マーカーが実臨床において用いられている。これまでにSCC抗原が鼻・副鼻腔内反性乳頭腫症例において腫瘍マーカーとして極めて有用であることを報告してきた。ただ、鼻・副鼻腔乳頭腫では癌化を来すことや癌合併を伴うことがあり、SCC抗原のみの測定では腫瘍成分が乳頭腫なのか癌なのか鑑別が困難であるという問題が残されていた。今回の結果において血清SCC抗原値とともにSCCA1、SCCA2を測定することによって癌と乳頭腫の鑑別が可能であることが示唆された。術前あるいは術後の経過観察や乳頭腫と癌の鑑別も含めた有用な腫瘍マーカーになり得ると考えている。

研究成果の概要(英文)：Sinonasal inverted papilloma (IP) is a histologically benign tumor. Differentiating IP from squamous cell carcinoma (SCC) is sometimes difficult. We evaluated the clinical usefulness of serum SCCA1 and SCCA2 in the management of patients with IP or SCC. As a result, the serum SCCA1 concentration was significantly higher in the IP group than in the SCC group, whereas the serum SCCA2 level was significantly higher in the SCC group than in the IP group. This suggests that combined measurements of both serum SCCA1 and SCCA2 concentrations can be very useful for distinguishing sinonasal IP from SCC. Regarding the relationship high risk HPV infection and SCC-associated IP, we could not find any correlations among them. Our results suggest that high-risk HPV does not play a common role in either the development of IP or in its transformation into carcinoma.

研究分野：耳鼻咽喉科、頭頸部外科学

キーワード：鼻・副鼻腔腫瘍 SCC抗原 腫瘍マーカー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

鼻・副鼻腔乳頭腫は鼻・副鼻腔疾患の **3.5 ~ 9.8%** を占める良性腫瘍であり、**inverted papilloma** (内反性乳頭腫) **exophytic papilloma**、**cylindrical cell papilloma** に分類される。ときに炎症性ポリープとの鑑別が困難であり、治療前に乳頭腫と診断されなかった割合は **25.5 ~ 40%** とされている。病期期間が長く、数ヶ月以上にわたって症状を自覚しているケースが少なくないといった特徴が挙げられる。

鼻・副鼻腔乳頭腫を治療する上で最大の問題点は、とりわけ内反性乳頭腫において切除後の再発や悪性転化を来すことであり、自験例でも **20%** で癌合併が認められている。長い期間乳頭腫としての治療を繰り返し受けていたにもかかわらず、癌化を来して不幸な転帰をたどる症例も経験する。近年、鼻・副鼻腔癌 (特に上顎洞癌) の頻度は副鼻腔炎罹患率の低下に伴い減少傾向にあるといわれているが、当科での検討ではむしろ増加傾向である。組織学的に解析すると鼻・副鼻腔乳頭腫から扁平上皮癌に移行している症例も散見されており、増加傾向の原因として鼻・副鼻腔乳頭腫の癌化が一因である可能性もある。従ってそのメカニズム、予測因子を解析し、実臨床に反映、啓蒙することが重要であると考えられる。中咽頭癌ではヒトパピローマウイルス (**HPV**) と癌の関連性が指摘され研究が進められているが、鼻・副鼻腔乳頭腫では、**HPV** が乳頭腫の癌化に関与しているのかを含めて、どのような分子生物学的機序で悪性転化を来すのか未だ不明といった点が問題点として挙げられる。

2. 研究の目的

そこで本研究の目的は、

1. 乳頭腫を鑑別する腫瘍マーカーの確立
2. 乳頭腫症例において癌合併がないか予測するマーカーの確立
3. 内反性乳頭腫の癌化にかかわる因子の解明 である。

これまで我々は、扁平上皮癌に対する腫瘍マーカーである **SCC** 抗原が鼻・副鼻腔乳頭腫症例で著明に上昇するため乳頭腫における腫瘍マーカーとしても極めて有用であること、また、**SCC** 抗原構成タンパクの一つである **SCCA1** が過剰発現することに起因することを報告してきた。しかしながら一方で、癌合併症例でも **SCC** 抗原値は上昇しているため、**SCC** 抗原のみの測定では乳頭腫のみなのか癌を合併しているのか鑑別が困難であるという課題が残されていた。近年、悪性腫瘍で血清 **SCC** 抗原が上昇する機序として **SCCA1** ではなく、主に **SCCA2** の上昇が原因であるとする結果が報告されている。本研究では鼻・副鼻腔乳頭腫と癌合併症例、鼻・副鼻腔癌症例の **SCCA1**、**SCCA2** 組織内発現、血清 **SCCA1**、**SCCA2** をそれぞれ測定し、その構成比を解析することによって乳頭腫の特異的腫瘍マーカー及び悪性転化の予測因子として活用できないか検討した。

また、鼻・副鼻腔乳頭腫症例、癌合併乳頭腫症例における組織内遺伝子解析を行い、鼻・副鼻腔乳頭腫発生における乳頭腫ウイルスの関与、癌化メカニズムの解析を行った。

3. 研究の方法

1. 乳頭腫症例、癌合併症例、鼻・副鼻腔癌症例の組織標本、凍結組織を用いて **SCCA1**、**SCCA2** の組織中の発現を解析した。
2. 臨床研究として正常ボランティア、乳頭腫症例、癌合併症例、鼻・副鼻腔癌症例の血清 **SCC** 抗原、**SCCA1**、**SCCA2** 値をそれぞれ測定し、乳頭腫の診断及び癌合併症例を予測する腫瘍マーカーとして応用可能か検証した。
3. 癌合併乳頭腫症例の組織標本を用いてレーザーマイクロダイセクション法にて乳頭腫部、癌部を分離し in-situ hybridization 法にて乳頭腫ウイルスの検出および DNA マイクロアレイを用いて、それぞれの遺伝子解析を行った。

4. 研究成果

臨床検体 (血液、組織) を用いて **SCCA1**、**SCCA2** の発現解析を行った結果、鼻・副鼻腔乳頭腫症例と癌合併乳頭腫症例とでは **SCCA1**、**SCCA2** の発現量は明らかに異なっていた。乳頭腫症例では組織内 **SCCA1** 発現量が有意に高いのに対して、癌合併乳頭腫、上顎洞癌へと移行していくのに伴い、**SCCA1** 発現量は減少し、逆に組織内 **SCCA2** 発現量が増加する傾向が認められた。血清サンプルを用いた解析においても同様の傾向が確認できた。以上の結果から血清 **SCC** 抗原に加えて **SCCA1**、**SCCA2** を新たに測定し、**SCC** 抗原の上昇を確認した上で **SCCA2/SCCA1** 比を測定することによって内反性乳頭腫と上顎洞癌症例を鑑別できる可能性が示唆された。一方、乳頭腫から癌へ移行するメカニズムについて、まず **HPV** との関わりについて検討を行った。in situ hybridization 法を用いた解析では、内反性乳頭腫では低リスク型 (**HPV type 6, 11**) が **14%** に検出されたのに対して、高リスク型 (**HPV type 16, 18**) は **4%** において認められた。一方で **SCC** を合併した内反性乳頭腫には低リスク型 (**HPV type 6, 11**) が乳頭腫部において **17%** 検出されたが、高リスク型 (**HPV type 16, 18**) は検出されなかった。高リスク型 (**HPV type 16, 18**) の代用マーカーである **p16** 発現についても検討を行ったが、内反性乳頭腫で **0~80%** (平均 **26%**)、**SCC** を合併した内反性乳頭腫では 乳頭腫部 **0~80%** (平均 **21%**)、癌部 **0~88%** (平均 **19%**) の発現が認められたものの **HPV** 感染との相関は認めなかった。以上の結果から内反性乳頭腫の発生に低リスク型 **HPV** の感染が関与している可能性はあるものの、内反性乳頭腫の癌化への過

程に高リスク型 HPV の関与は否定的であると考えられる。次に、乳頭腫部と癌部で発現の異なる遺伝子を網羅的に解析したが、本研究では p53 遺伝子が原因遺伝子の候補として挙げられた。ただ、検体数が少なく今後さらに症例数を増やして研究を継続していく必要があると考えられる。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 11 件)

1. Yasumatsu R, Nakashima T, Sato M, Nakano T, Kogo R, Hashimoto K, Sawatsubashi M, Nakagawa T. **Clinical management of squamous cell carcinoma associated with sinonasal inverted papilloma** *Auris Nasus Larynx* 44(1):98-103, 2017.
2. Yasumatsu R, Nakano T, Sato M, Jiroumaru R, Hashimoto K, Kogo R, Wakasaki T, Nakashima T, Nakagawa T. **Combination of serum squamous cell carcinoma antigens 1 and 2 may serve as a diagnostic marker for sinonasal squamous cell carcinoma and inverted papilloma.** *Head Neck* 40(12):2583-2588,2018
3. Yasumatsu R, Sato M, Uchi R, Nakano T, Hashimoto K, Kogo R, Taura M, Matsuo M, Nakashima T, Nakagawa T. **The treatment and outcome analysis of primary squamous cell carcinoma of the thyroid.** *Auris Nasus Larynx* 45(3):553-557,2018
4. Watanabe M, Shiraishi W, Yamasaki R, Isobe N, Sawatsubashi M, Yasumatsu R, Nakagawa T, Kira JI. **Oral phase dysphagia in facial onset sensory and motor neuropathy.** *Brain Behav* 8(6):e00999,2018
5. Kamitani T, Yamasaki Y, Asayama Y, Sagiyama K, Hino T, Yoshitake T, Yabuuchi H, Ohga S, Yasumatsu R, Honda H. **Evaluation of the Origin of Feeding Arteries in Recurrent Tongue Cancers Treated with Intra-Arterial Infusion Chemotherapy.***Interventional Radiology*:3:110-11,2018
6. 安松隆治、中島寅彦、古後龍之介、瓜生英興、中川尚志：上顎洞癌症例の臨床的検討 治療法の変遷および治療成績の解析 - . *耳鼻* 62(6)：199-205 , 2016 .
7. 安松隆治、中島寅彦:耳鼻咽喉科診療スキルアップ 32 私のポイント <増刊号> 最新の頭頸部癌化学療法. *ENTONI* 192:149-154, 2016
8. 安松隆治：中咽頭癌を見逃さないコツと **pitfall**. *ENTONI* 202:42-46, 2017
9. 安松隆治：【上咽頭疾患とその周辺】上咽頭腫瘍 上咽頭癌における補助化学療法. *JOHNS* 33(11):1585-1587, 2017
10. 安松隆治、佐藤方宣、若崎高裕、古後龍之介、中川尚志：原発不明癌頸部リンパ節転移症例の臨床的検討. *耳鼻* 64:223-0227,2018
11. 安松隆治：乳頭腫ウイルスをめぐる諸問題「鼻・副鼻腔乳頭腫」. *日耳鼻* 121(11):1347-1353,2018

[学会発表](計 10 件)

1. 上顎洞癌症例の臨床的検討
安松隆治、中島寅彦、丸田弾、古後龍之介、瓜生英興、中川尚志
愛知県名古屋市 (第 26 回日本頭頸部外科学会)
2. 悪性腫瘍を合併した鼻副鼻腔乳頭腫症例
安松隆治、古後龍之介、瓜生英興、白土秀樹、澤津橋基弘、佐藤方宣、中島寅彦、中川尚志
埼玉県大宮市 (第 40 回日本頭頸部癌学会)
3. **Management of squamous cell carcinoma associated with sinonasal inverted papilloma**
Yasumatsu R, Nakashima T, Kogo R, Uryu H, Sawatsubashi M, Nakano T, Sato M, Nakagawa T
Seattle, USA (9th HN cancer conference)
4. 甲状腺扁平上皮癌症例の臨床的検討
安松隆治、内龍太郎、中野貴史、橋本和樹、古後龍之介、田浦政彦、松尾未央子、中島寅彦、中川尚志
東京都新宿 (第 27 回日本頭頸部外科学会)
5. **The usefulness of combined measurements of squamous cell carcinoma antigens 1 and 2 in diagnosing inverted papilloma and sinonasal squamous cell carcinoma**
Yasumatsu R, Nakano T, Kogo R, Hashimoto K, Nakagawa T
San Diego, USA (2017 Combined Otolaryngology Spring Meetings)
6. 鼻・副鼻腔癌、内反性乳頭腫における SCCA1,SCCA2 測定の有用性
安松隆治、中野貴史、古後龍之介、橋本和樹、中川尚志
京都府京都市 (第 41 回日本頭頸部癌学会)
7. **Clinical analysis of primary squamous cell carcinoma of the thyroid**
Yasumatsu R, Nakano T, Kogo R, Hashimoto K, Nakashima T, Nakagawa T
Boston, USA (3rd World Congress on Thyroid Cancer)
8. **The treatment and outcome analysis of primary squamous cell carcinoma of the**

thyroid

Yasumatsu R, Uchi R, Sato M, Kogo R, Wakasaki T, Taura M, Matsuo M, Nakagawa T Naha, Japan (2nd Congress of Asia-Pacific Society of Thyroid Surgery)

9. 原発不明癌頸部リンパ節転移症例の臨床的検討

安松隆治、佐藤方宣、安井徹郎、古後龍之介、若崎高裕、田浦政彦、中川尚志
栃木県宇都宮市 (第 28 回日本頭頸部外科学会)

10. 乳頭腫ウイルスをめぐる諸問題 鼻副鼻腔乳頭腫(パネルディスカッション)

安松隆治：神奈川県横浜市 (第 119 回日本耳鼻咽喉科学会)

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：中島 寅彦

ローマ字氏名：(Nakashima Torahiko)

所属研究機関名：九州大学

部局名：医学研究院

職名：准教授

研究者番号 (8 桁) : 00284505

研究分担者氏名：中野 貴史

ローマ字氏名：(Nakano Takafumi)

所属研究機関名：独立行政法人国立病院機構 (九州がんセンター臨床研究センター)

部局名：その他部局等 頭頸科医師

職名：頭頸科医師

研究者番号 (8 桁) : 20770100

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。