

令和元年9月10日現在

機関番号：82606

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K19836

研究課題名(和文) 頭頸部扁平上皮がんにおけるがん幹細胞関連分子と放射線抵抗性に関する研究

研究課題名(英文) Relation between cancer stem cell related factor and radio-resistance in head and neck squamous cell carcinoma

研究代表者

村上 直也 (Murakami, Naoya)

国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・医師

研究者番号：00604282

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：がん幹細胞関連因子の一つとして知られているEpCAMは頭頸部扁平上皮がんにおいて放射線治療の予後因子になり得るかこれまで知られていなかったため、我々は当院で根治的放射線治療を行った頭頸部扁平上皮がんを対象にEpCAMの発現と臨床成績の間に関係があるのかを後ろ向きに解析した。2013年1月から2015年12月の間に100人の頭頸部扁平上皮がん患者を抽出し、EpCAMの強発現は29人で見られた。多変量解析ではEpCAMの強発現が全生存期間に相関する因子であることが分かり($p=0.036$)、EpCAMは頭頸部扁平上皮がん根治的放射線治療の予後因子であることが示唆された。結果はJRR誌に掲載された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本試験の結果が他のコホートでも再現されるかどうかを現在JCOG0701A2という前向き臨床試験の副次研究で解析中です。もし同様の結果が得られれば、簡易な免疫組織学的検査で放射線抵抗性を予測でき、実臨床に重要な情報を提供できるものと考えます。

研究成果の概要(英文)：Reliable biomarker can contribute to appropriate treatment selection in the management of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Recently, epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) was shown to have prognostic features in several malignancies. However, it remains to be elucidated whether EpCAM predicts prognosis of HNSCC after radiotherapy. Therefore, prognostic potential of EpCAM in HNSCC patients treated by radiotherapy was investigated in this study. All HNSCCs patients examined between January 2013 and December 2015 were analyzed for the expression of EpCAM. One hundred HNSCC patients were identified who were treated by primary radiotherapy. The intense expression of EpCAM was found in 29 HNSCC patients. In multivariate analysis, intense EpCAM expression were found to be independent prognostic factors for OS ($p=0.036$). EpCAM was found to be an independent prognostic factor for HNSCC. The results of above mentioned study was published in Journal of Radiation Research.

研究分野：放射線治療

キーワード：頭頸部扁平上皮がん がん幹細胞関連分子 放射線抵抗性 放射線治療

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

1. 研究開始当初の背景

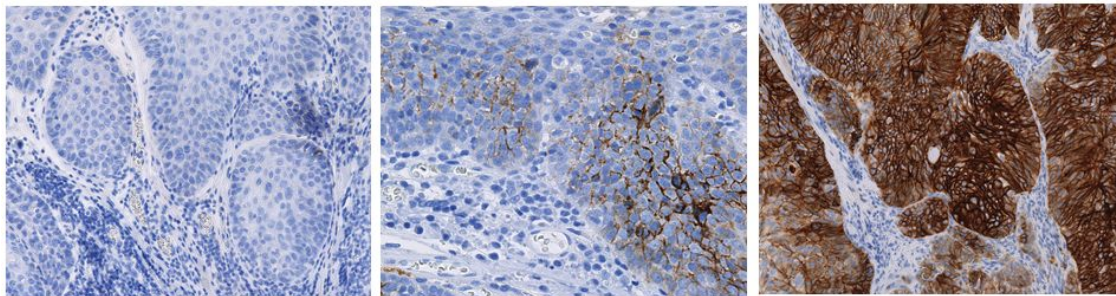
頭頸部がんの治療は他領域のがん治療同様、外科療法・放射線療法・化学療法が治療の三本の柱である。頭頸部には呼吸・嚥下・発声・視覚・聴覚・嗅覚・味覚等、解剖学的に重要な役割を担う臓器が密集するため、がんの切除に広範囲の手術が必要となるような場合は患者の生活の質がしばしば著しく損なわれる。そのため、放射線療法あるいは放射線療法と化学療法を併用した化学放射線療法で治癒が得られるのであれば、機能温存の点から望ましい治療方針といえる。しかし放射線療法・化学放射線療法の治癒率は現時点で決して満足できるほど高いものではなく、残念ながら再発もしばしば経験する。放射線療法あるいは化学放射線療法で治癒が得られなかった場合は、救済治療として外科療法が選択される場合が多い。しかし、一旦放射線がかかってしまった後の組織はある一定のダメージを受けているため、手術後の傷の治りが悪く合併症を併発するなどリスクの高い治療となることが多い。つまり、放射線療法が効かないことが事前にわかれば、始めから手術をする方が安全な方策といえる。

残念ながらこれまでのところ、放射線療法を行う前にその治療効果を高い確率で予測できるような検査(バイオマーカー)は存在しない。もしそのような検査が存在すれば患者ごとに個別化した最適な治療方針を提示することが可能となるため、放射線療法の治療効果を事前に予測可能なバイオマーカーの開発が求められている。

近年提唱されたがん幹細胞という概念では、がん細胞の中でもある一部の細胞は幹細胞のように自己複製能を有し、他のがん細胞に比べ転移能が高く、化学療法や放射線療法により抵抗性であると考えられている。これまで白血病、乳がん、脳腫瘍、前立腺がん、大腸がんではがん幹細胞の関与が示されてきた。申請者は共同研究者らとともにがん幹細胞関連分子として知られるEpCAMに着目し、一般的に腺がんでの発現が高いとされてきたEpCAMが頭頸部扁平上皮がんでも発現していることを示した(表1、図1)(Murakami et al., Laryngoscope 2014)。中でも中咽頭がん、下咽頭がんはEpCAMの陽性率が高く、興味深い研究対象であることが示唆された。しかし、先行研究(Murakami et al., Laryngoscope 2014)では2012年1月以降に病理検査を行った検体を前向きに集めて解析したため、EpCAMと放射線療法の治療効果の関係を調べたくとも解析時にはまだ日が浅く、放射線療法の結果が出るほどの十分な時間が経っていなかった。そこでEpCAMの発現と放射線療法の治療効果との関係について調べるべく、放射線療法の方法が比較的画一的で、化学療法を用いない早期喉頭がんを対象に後ろ向き研究を行った。その結果、EpCAMを強く発現した(2+)の11人中10人が放射線治療後に再発を経験していた(図2)。早期喉頭癌の放射線療法では一般に約80-90%が治癒に至ることが知られているため、これはかなり高い数字と言える。

	n	検体 不良	EpCAM			p
			(-)	(+)	(++)	
口腔がん	52	2	28	18	4	0.03*
中咽頭がん	28	0	8	14	6	
下咽頭がん	20	0	2	8	10	
喉頭がん	13	1	4	5	3	
その他	5	0	1	4	0	

図1 EpCAM発現のスコアリング



(-) : 陰性

(1+) : 一部の細胞膜に発現

(2+) : 細胞膜・細胞質のほぼ全体に高度に発現

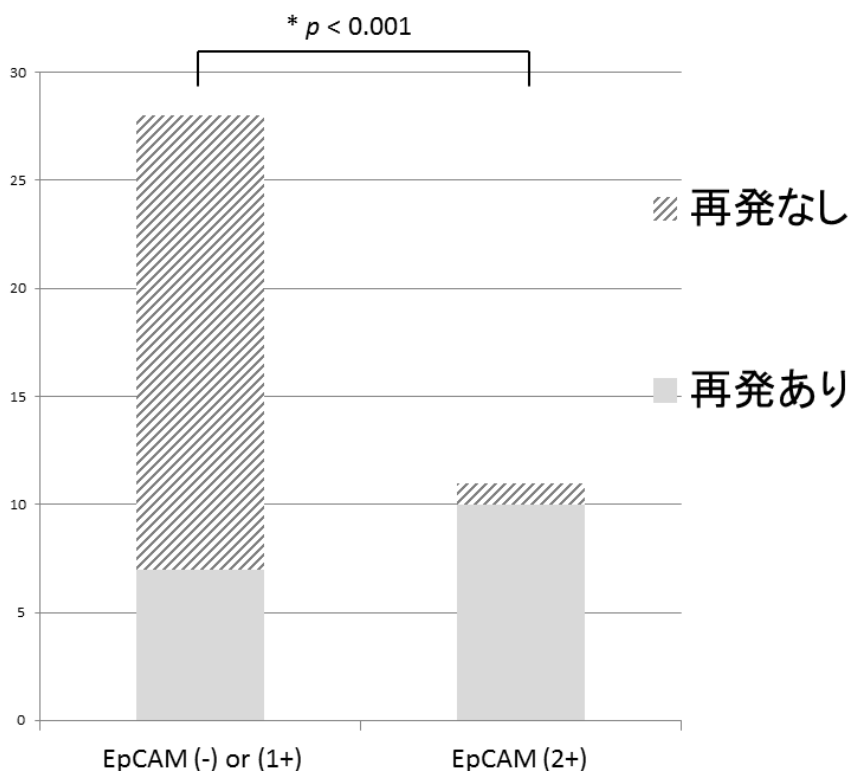


図2 早期喉頭がん放射線療法後の再発の有無とEpCAMの発現の関係

これらの結果に基づき、本研究では EpCAM の放射線療法における予後予測可能性を喉頭以外の部位における頭頸部扁平上皮がんでも示されるかどうかを研究した。

本研究により EpCAM が他部位でも放射線抵抗性との強い関連が示されたならば、腫瘍毎の特徴に従ってテーラーメイド化した治療方法を患者に提示できるという意義を有している。つまり、もし事前に放射線抵抗性が高い腫瘍であることがわかれば、何も判断材料が無い中で決めるよりもより自信をもって主治医は患者に手術療法を勧めることが可能となる。また反対にもし事前に放射線感受性が高い腫瘍であることがわかれば、機能温存を目的とした放射線療法あるいは化学放射線療法を勧めることができる。

2. 研究の目的

申請者らは先行研究において早期喉頭がんを対象にした後ろ向き研究を行い、がん幹細胞関連分子である Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) と放射線抵抗性との関係を明らかにした。本研究ではさらに他部位の EpCAM と放射線抵抗性の関係を深めるため、次の項目を行う。

EpCAM が喉頭以外の頭頸がんでも放射線抵抗性を予見できるバイオマーカーとして用いることができるのかどうかを解析する。

EpCAM の放射線抵抗性を補完する基礎的実験として、ベクターを用いて EpCAM を過剰発現させた細胞とそうでない細胞に X 線を照射し、EpCAM 過剰発現細胞の放射線抵抗性を確

認する。

3. 研究の方法

2013年1月から2015年12月まで当院病理科に提出された頭頸部扁平上皮癌患者は712人であった。そのうち原発巣に対し手術療法が行われた578人、緩和照射が行われた8人、局所領域再発に対する救済放射線治療を行った21人、遠隔転移を有した1人、同時進行癌を有した2人、経過観察期間1年未満であった2人を除外し、根治的放射線治療を行った100人を本研究の解析対象とした。EpCAMの発現は免疫組織学的に評価し、強陽性かそれ以外かで分けた。

4. 研究成果

観察期間中央値は22.4か月(12.4-38.9か月)であった。原発部位の内訳は、口腔12人、中咽頭26人、下咽頭19人、喉頭28人、上咽頭7人、その他8人であった。臨床病期はI期14人、II期26人、III期20人、IV期40人であった。EpCAMの強陽性は100人中29人(29%)に確認された。I期/II期、III期/IV期の2年全生存割合はそれぞれ87.6%、71.7%であった($p=0.018$)。また、EpCAM強陽性、それ以外の2年全生存割合はそれぞれ61.6%、87.9%であった($p=0.009$)。多変量解析で全生存割合に影響した独立因子は臨床病期とEpCAMの発現であった。EpCAMは扁平上皮癌に対する根治的放射線治療の独立した予後因子であることが示唆された。

性別	男性	88
	女性	12
年齢	中央値	67 (18-86)
原発部位	口腔	12
	中咽頭	26
	下咽頭	19
	喉頭	28
	上咽頭	7
	その他	8
病期	I	14
	II	26
	III	20
	IV	40
p53	非変異型	31
	変異型	69
p16	HPV 非感染型	73
	HPV 感染型	27
BerEP4	強陽性	29
	非強陽性	71

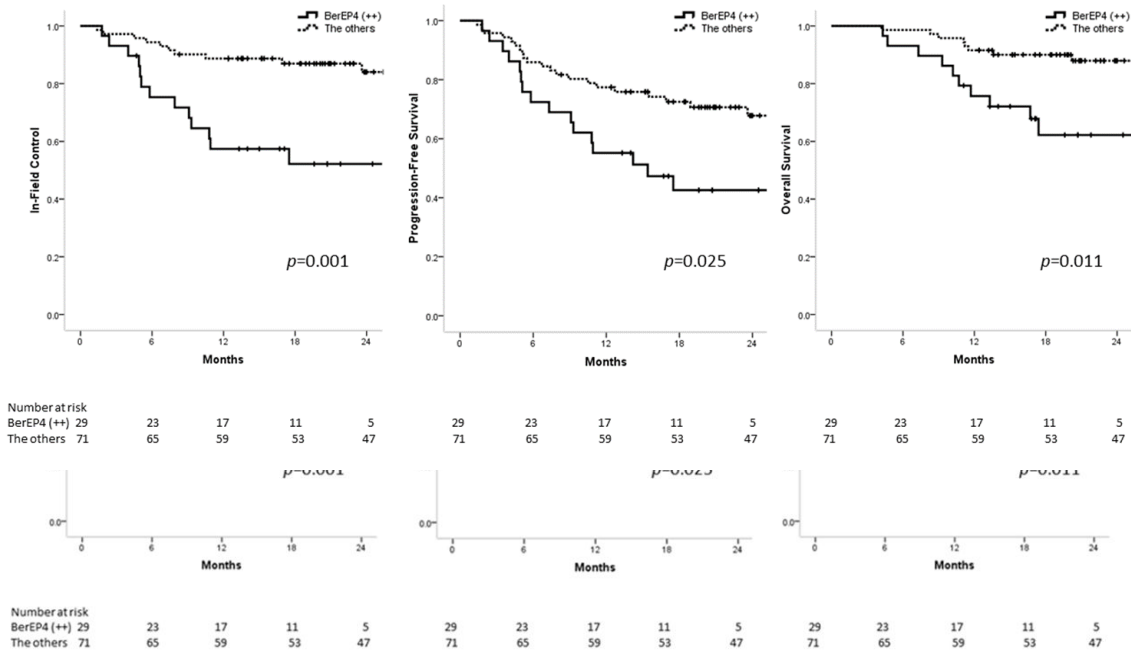


Fig. 3

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Naoya Murakami, Taisuke Mori, Satoshi Nakamura, et al. Prognostic Value of the Expression of Epithelial Cell Adhesion Molecules in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Treated by Definitive Radiotherapy (Journal of Radiation Research, 2019, pp. 1-9)

〔学会発表〕(計 2 件)

2016 年 第 29 回日本医学放射線腫瘍学会学術大会 Naoya Murakami, Taisuke Mori, Fumihiko Matsumoto, et al. EpCAM and prognosis in head and neck squamous carcinoma treated by primary radiotherapy

2017 年 第 42 回日本頭頸部癌学会 村上直也, 森泰昌, 吉本世一, 他 頭頸部扁平上皮癌における EpCAM の発現と根治的放射線治療の予後の関係

〔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：
 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：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：
ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：
職名：
研究者番号（8桁）：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

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。