

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K20544

研究課題名(和文) Cetuximab耐性口腔癌に対する分子標的治療の基礎的研究

研究課題名(英文) Fundamental study on molecular target therapy in oral cancer patients with cetuximab resistance

研究代表者

鳴瀬 智史 (NARUSE, Tomofumi)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・助教

研究者番号：70549609

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)：セツキシマブ投与症例のうち直前の組織を採取できた17例で検討したところ、PIK3CAのサブユニットであるPI3Kp110の発現が治療成績と有意な相関性を示した。また1年生存率では過剰発現を呈した症例で生存率の低下を認めた。

口腔癌細胞株3株を用い、MTT assayおよびInvasion assayで増殖能、浸潤能を算出。Western blotについてPI3Kp110の発現との相関性について検討したところ、浸潤能との間に有意な相関性を認めた。またCetuximab IC50との相関性についても検討したところ、有意差はなかったが、発現の強弱での感受性に一定の傾向を認めた。

研究成果の概要(英文)：In 17 patients who were able to collect the excised tissue just before the cetuximab administration, the expression of PI3Kp110, a subunit of PIK3CA, showed a significant correlation with the treatment outcome. In 1-year progressive survival rate, survival rate was decreased in cases with overexpression.

Three oral cancer cell lines were used to calculate proliferative index and invasive index by MTT assay and Invasion assay. Western blot analysis was performed because of association with the expression of PI3Kp110, and as a result, there was a significant correlation with invasive index. In addition, we examined the correlation with Cetuximab IC50 and found that there was no significant difference, but a certain tendency was observed in susceptibility depending on the strength of expression.

研究分野：口腔外科学

キーワード：セツキシマブ mTOR PI3Kp110 Resistance mTOR阻害薬

1. 研究開始当初の背景

近年口腔癌の治療成績は著しく改善したが、いまだに予後不良となる症例も少なくない。特に切除不能の進行・再発口腔癌に対する治療法の選択肢は少なく、今後新規癌治療薬の開発が必要となる。Cetuximab は切除治療不能な進行・再発の頭頸部癌に対する分子標的薬として、本邦では 2012 年 12 月に承認された。著明な治療効果が期待できる反面、長期投与に伴い薬剤耐性能の獲得が予想される。癌細胞の Cetuximab 耐性におけるメカニズムは内因性の遺伝子変異による Cetuximab 不応の癌細胞の存在、あるいは Cetuximab 投与に伴う耐性能の獲得が主なものであるが、口腔癌におけるこれらのメカニズムは明らかにされていない。研究代表者はこれまで明らかにした学術的背景から、everolimus を応用した mTOR 経路の抑制により Cetuximab 耐性口腔癌においても抗腫瘍効果を示す可能性があると考え、本研究を着想するに至った。

2. 研究の目的

本研究では口腔癌 Cetuximab 投与症例について、耐性を関与する候補遺伝子について発現との相関性、および mTOR 経路の抑制による抗腫瘍効果について検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) Cetuximab 投与患者の投与直前の切除標本を収集し、耐性に関与する候補遺伝子 PIK3CA および H-RAS の発現と臨床病理学的因子との相関を免疫組織化学染色で解析した。

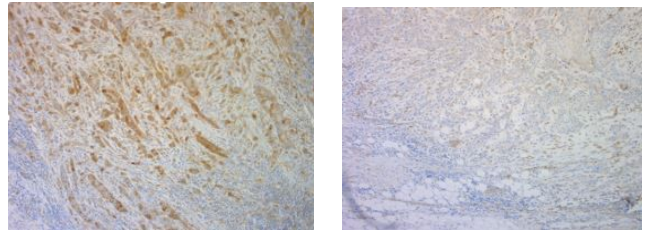
(2) 口腔癌細胞株における PIK3CA の発現と Cetuximab 感受性、さらに増殖能および浸潤能について検討。

4. 研究成果

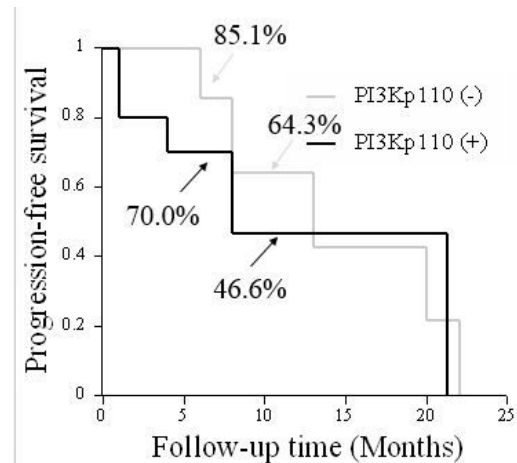
(1) 17 例の治療成績を示す。奏効率は 70.6%、病勢コントロール率は 82.4%であった。

抗腫瘍効果		
全症例		n=17
	CR	8 (47.0%)
	PR	4 (23.5%)
最良総合効果判定	SD	2 (11.8%)
	PD	3 (17.6%)
奏効率 (CR+PR)		70.6%
病勢コントロール率 (CR+PR+SD)		82.4%

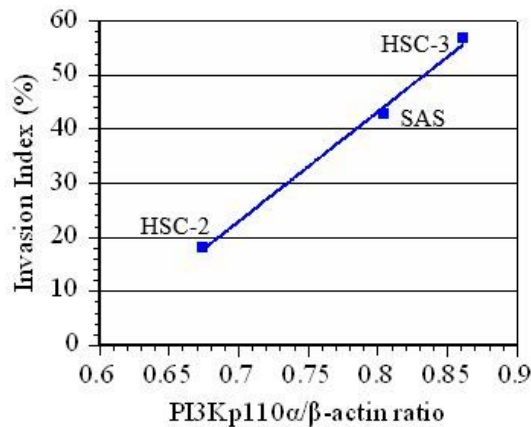
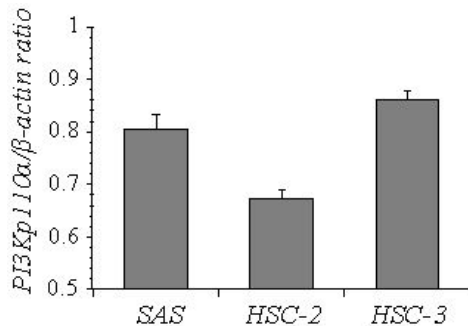
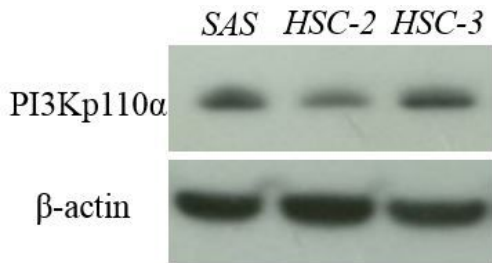
少数例ではあるが、セツキシマブ投与症例のうち直前の組織を採取できた 17 例で検討したところ、PIK3CA のサブユニットである PI3Kp110α の発現が治療成績と有意な相関性を示した。また 1 年生存率では有意な差はないが、過剰発現を呈した症例で生存率の低下を認めた。H-ras に有意な差は認めなかった。



治療効果	PI3Kp110α expression		P<0.05
	(-)	(+)	
CR/PR	7	5	
SD/PD	0	5	

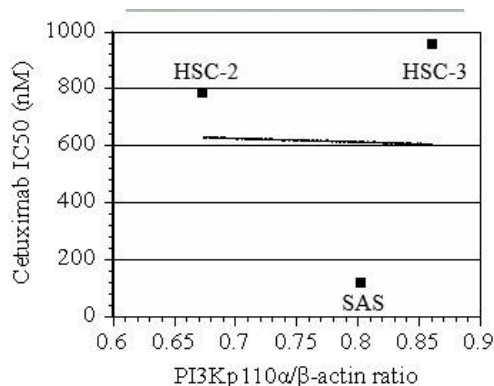


(2) PIK3CA は mTOR の上流に位置しており、mTOR も発現による影響を受けている可能性を考えたため、PIK3CA について検討することとした。口腔癌細胞株 3 株を用い、MTT assay および Invasion assay で増殖能、浸潤能を算出。Western blot について PI3Kp110α の発現との相関性について検討したところ、浸潤能との間に有意な相関性を認めた。



Invasion index		
PI3Kp110α/β-actin ratio	<i>rs</i>	0.997
	<i>P</i>	0.042

また Cetuximab IC50 との相関性についても検討したところ、有意差はなかったが、発現の強弱での感受性に一定の傾向を認めた。



IC50 (nM)		
PI3Kp110α/β-actin ratio	<i>rs</i>	-0.0283
	<i>P</i>	0.982

本研究結果ではPI3Kp110 の発現は58.8%と他の癌の発現率（およそ8-33%）と比較すると高値を示したが、これは全例進行癌であったことが一因と考えられた。また、本研究では、治療効果との有意な相関があることから、PI3Kp110 は治療効果の予測因子となる可能性、また浸潤指数と相関があることから、この経路の抑制は新たな治療戦略につながる可能性が示唆された。

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)

〔学会発表〕(計 1 件)

(1) 日本口腔科学会総会・学術集会（2016年4月15-17日、福岡県福岡市・福岡国際会議場）

「口腔癌におけるPIK3CAの発現とセツキシマブ療法の治療効果に関する検討」

鳴瀬智史、柳本愨市、川北晃子、大森景介、大場誠悟、池田久住、山田慎一、朝比奈 泉、梅田正博

〔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

鳴瀬 智史 (NARUSE, Tomofumi)
長崎大学・医歯薬学総合研究科 (歯学系) ・
助教

研究者番号 : 70549609

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし