

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K20550

研究課題名(和文) 口腔癌に対する超選択的動注治療法への分子標的薬の応用

研究課題名(英文) application of targeted drug into super selective intraarterial chemotherapy on oral cancer

研究代表者

光永 幸代 (MITSUNAGA, Sachiyo)

横浜市立大学・医学研究科・共同研究員

研究者番号：20567606

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)：本研究では、トランスレーショナルリサーチとして、高い選択性のある分子標的薬を超選択的動注法に応用し、より安全で副作用が少なく高い抗腫瘍効果が期待できる治療法の確立を目的とした。さらに投与方法や薬剤の組み合わせを検討した。初めに、OSC-19細胞をnudeマウスの背部皮下に移植し、抗癌剤および分子標的薬の局所投与あるいは全身投与経路による効果比較のため、TXTと分子標的薬を腹腔内あるいは腫瘍内投与し、それぞれ全身投与および局所投与単独、および併用時の抗腫瘍効果を解析した。cetuximab全身投与とTXT局所投与が最も抗腫瘍効果が高くCD11bなどの微小環境抑制が関与していると思われた。

研究成果の概要(英文)：To develop the optimized chemotherapy, we investigate the several combination of chemo-drugs including cetuximab and different routes of drug administration. We determined the anti-tumor effect of docetaxel and cetuximab with or without combination using different routes including intratumoral (IT) as locally and intraperitoneal (IP) as systemic administration. Co-administration of cetuximab (IP) and docetaxel (IT) showed the highest anti-tumor effect and decreased density of microvessel in tumor. Although administration of docetaxel induced the influx of CD11b+ cells, IP administration of cetuximab inhibited the recruitment of CD11b+ cells that may contribute to neovascularogenesis.

研究分野：口腔癌

キーワード：口腔癌治療

1・研究開始当初の背景

進行口腔癌の切除可能症例においては、拡大切除による術後の摂食・嚥下障害、構音障害など多くの機能障害が生じるため、著しい QOL の低下を引き起こす事がしばしば見受けられる。また口腔顎顔面領域に手術創や顔面非対称が生じる等の審美障害が生じる事が他領域の癌と大きく異なる点である。したがって口腔癌治療においては進展癌に対して手術回避が可能となる治療法の開発が強く求められている。そのため新たな治療法として浅側頭動脈よりの新しい超選択的動注法がわが国で開発され (Tohnai I et al, Oral Oncol, 1998, 藤内祝, 癌と化学療法, 2005.) 超選択的動注化学療法と放射線療法の連日同時併用が可能となり高い相乗効果が得られ、原発巣の手術回避を可能とし口腔癌患者の QOL 向上に寄与してきた (Mitsudo K, et al, Int J Rad Onc 2012.)

しかしその反面、シスプラチンなどの殺細胞性抗癌剤は正常細胞にも作用するため、副作用としての口内炎や骨髄抑制により入院期間は長期化し、治療期間中の QOL を低下させる場合もある。そこでより侵襲の少ない超選択的動注化学療法を実現するために、殺細胞性抗癌剤のかわりに、癌細胞に対してより選択性の高く正常細胞に為害性の低い分子標的治療薬応用の検討が必要と考えられる。

2・研究の目的

本研究では、トランスレーショナルリサーチとして、その高い選択性と抗癌作用から注目を集めている分子標的薬を超選択的動注法に応用し、より安全で副作用が少なく高い抗腫瘍効果が期待できる治療法の確立を目的とする。また、その投与方法や薬剤の組み合わせ、薬剤分布などを検討することにより、近い将来の臨床応用を目指す。

3・研究の方法

抗癌剤(殺細胞性)と分子標的薬の抗腫瘍

効果

初めに、OSC-19 細胞 (ヒト舌扁平上皮癌細胞株)を Balb/c nude マウスの背部皮下に移植した。抗癌剤および分子標的薬の動注あるいは全身の投与経路による効果比較のため、TXT と分子標的薬を腹腔内あるいは腫瘍内投与し、それぞれ全身投与および局所投与単独、および併用時の抗腫瘍効果を舌癌細胞株 OSC-19, HSC-3 のヌードマウス皮下腫瘍モデルにて解析した。

4・研究成果

抗癌剤(殺細胞性)と分子標的薬の抗腫瘍効果

抗癌剤として TXT を、分子標的薬は Cetuximab を用いて口腔癌皮下腫瘍マウスモデルにおける全身投与および局所投与の効果の違いを検討した。まず最初に単独投与における抗腫瘍効果を検討した。その結果、投与後 1 週間においては cetuximab における投与経路による抗腫瘍効果に有意な差を認めなかった。TXT においては全身投与と比較し腫瘍内投与においてより有意な抗腫瘍効果を認めた。その結果より、全身および腫瘍内投与において同等の抗腫瘍効果が期待出来る濃度を以下のように決定し、併用時の投与経路の違いにおける抗腫瘍効果について検討を行った。

Cetuximab IP : 5.0mg/kg, Cetuximab IT :

5.0mg/kg, TXT IP : 10.0mg/kg

TXT IT : 5.0mg/kg

下記のように 5 群に分類し、Control (PBS)

Cetuximab (IT; 5.0mg/kg)+Cetuximab

(IP; 5.0mg/kg) TXT (IT; 5.0mg/kg)+TXT

(IP; 10.0mg/kg) Cetuximab (IP;

5.0mg/kg)+TXT (IT; 5.0mg/kg)

Cetuximab (IT; 5.0mg/kg) +TXT (IP;

10.0mg/kg)

薬剤投与による抗腫瘍効果を体積変化により比較した。

その結果、最も抗腫瘍効果が高かった群は

Cetuximab (IP)+TXT (IT)で、ほとんどの腫瘍が消失した。次いで Cetuximab (IP)+Cetuximab (IT)、Cetuximab (IT)+TXT (IP)、TXT (IP)+TXT (IT)の順であった(図 2)。

次にそれぞれの群に関して、治療開始後経時的で腫瘍組織採取を行い、免疫組織学解析により腫瘍内の微小環境変化を調べた。単球やマクロファージなどの骨髄系の細胞マーカーである CD11b と、血管内皮細胞マーカーである CD31 を用いて比較検討した。

その結果 CD11b+細胞の腫瘍への流入が TXT (IT)+TXT (IP)において最も顕著であったのに対して、血管内皮細胞数が最も多いことが確認された。それに対して cetuximab 投与群ではいずれも血管内皮細胞が減少していた。

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1件)

Hori Y, Kubota A, Yokose T, Furukawa M, Matsushita T, Takita M, Mitsunaga S, Mizoguchi N, Nonaka T, Nakayama Y, Oridate N. Predictive Significance of Tumor Depth and Budding for Late Lymph Node Metastases in Patients with Clinical N0 Early Oral Tongue Carcinoma.

Head Neck Pathol. 2017 Dec;11(4):477-486. 査読あり

〔学会発表〕(計8件)

阿蘇さあや, 光永幸代, 平野弘美, 中村佐知子, 是恒秀一, 根来暁子, 沼田 歩, 田中正嗣, 金森平和: 言語の壁を越えた口腔ケアの経験. 第39回日本造血細胞移植学会総会, 松江, 2017, 3.

光永幸代, 小栗千里, 是恒秀一, 古川まどか, 溝口信貴, 野中哲生, 中山優子, 久保田 彰, 藤内 祝: 当センターで根治的動

注 CRT を施行した舌癌症例に対する口腔支持療法の効果. 第35回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会, 福岡, 2017, 1.

光永幸代, 小栗千里, 是恒秀一, 久保田 彰, 古川まどか, 藤内 祝: 舌癌に対する放射線併用化学療法における口腔支持療法と栄養状態に関する検討. 第32回日本静脈経腸栄養学会学術集会, 岡山, 2017, 2.

光永幸代, 小栗千里, 是恒秀一, 田中正嗣, 金森平和, 藤内 祝: 60歳以上の高齢者に対する同種移植における口腔関連合併症の検討. 第39回日本造血細胞移植学会総会, 松江, 2017, 3.

光永幸代, 織田典代, 原 美里, 小栗千里: 当院緩和ケアセンターにおける口腔管理介入の実態. 第14回日本口腔ケア学会学術大会, 沖縄, 2017, 4.

光永幸代: 栄養療法における歯科医師の役割. 第9回日本静脈経腸栄養学会首都圏支部学術集会 パネルディスカッション「わたしは何をするのか」, 横浜, 2017, 5.

光永幸代, 小栗千里, 清水奈緒美, 尾形高士, 山本直人, 中山昇典, 森永聡一郎, 吉川貴己: 当センターにおける全身麻酔手術に際しての周術期口腔機能管理の概要報告. 第54回日本外科代謝栄養学会学術集会, 新潟, 2017, 7.

光永幸代, 織田典代, 原 美里, 窪田仁美, 谷口真紀, 大田周平, 小栗千里: 当院の緩和ケア病棟における口腔管理に関する検討. 第3回日本がん口腔支持療法学会学術大会, 岡山, 2017, 12.

〔図書〕該当なし

〔産業財産権〕該当なし

〔その他〕

ホームページ等 該当なし

6・研究組織

(1)研究代表者

(1)研究代表者

光永 幸代 (MITSUNAGA, Sachio)

横浜市立大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：20567606

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者 該当なし

(4)研究協力者 該当なし