

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

科学研究費助成事業 研究成果報告書



平成 30 年 5 月 24 日現在

機関番号：32650

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2016～2017

課題番号：16H07215

研究課題名(和文) 拡大内視鏡を用いた口腔扁平上皮癌診断法の確立～正診率の向上を目指して～

研究課題名(英文) Establishment of diagnostic method by Narrow Band Imaging System in Oral Squamous Cell Carcinoma, aiming to improve of the correct diagnostic rate.

研究代表者

関根 理予 (Sekine, Riyo)

東京歯科大学・歯学部・助教

研究者番号：50778561

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000 円

研究成果の概要(和文)：本研究はNarrow Band Imaging (NBI) システム搭載拡大内視鏡を用いた早期口腔扁平上皮癌の診断の有用性の向上を目的とした。今回の研究において血管新生因子の発現状況の検索では全ての項目において健常者、扁平苔癬、OSCCの間に優位性は認められなかった。TGF- β 1では健常者、扁平苔癬、OSCCになるにつれて値が増加する傾向を認めた。MMP9は健常者、OSCCではほぼ同等であったが、扁平苔癬において値が低下する傾向を認めた。また組織片よりアレイCGH解析を行い各疾患における新たな分子マーカーを網羅的に検索をおこなったが優位なバイオマーカーは確認できなかった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to determine the effectiveness of diagnosis of oral squamous cell carcinoma by Narrow Band Imaging (NBI). In this study, it was no superiority that expression states of angiogenic factor and there was no difference between normal, lichen and OSCC. TGF- β 1 showed that the number of value tended to increasing from normal to lichen, OSCC. MMP-9 showed that it was the same value normal and OSCC, but lichen tended to decrease. And we searched for new biomarkers in each disease from organization by Array comparative genomic hybridization, but it could not make a discovery that expression states from biomarkers.

研究分野：医歯薬学/臨床系外科学

キーワード：診断法の確立 拡大内視鏡 正診率 口腔扁平上皮癌

1. 研究開始当初の背景

近年の口腔癌の罹患患者数は年間約 7000 人、死亡者数はその半数の 3500 人であり、口腔癌は死亡率の高い癌であることから、早期発見でない限り、生存しても QOL の極めて低い癌でもある。そのため口腔癌の早期発見は他の癌に比べて、死亡者数を減らし、QOL を大幅に改善できる可能性がある。北米では、安全な青色照射光を口腔粘膜に照射し、健常組織から発生する緑色の蛍光が癌や前癌病変において減少することを視覚的に観察し、従来の視診・触診による口腔粘膜検査に補助的に使用する口腔癌スクリーニング装置 VELscope が、2008 年に発売され、日本国内では、本学と㈱松風が開発した青色 LED を光源とする口腔粘膜観察用の歯科用口腔内カメラ「イルミスキャン」が 2015 年 2 月に発売された。その後、青色 LED を光源とする VELscope Vx や Oral ID が相次いで輸入販売開始されたが、日本国内では未だ、光学機器による口腔粘膜検査における診断方法は確立されていない。さらに、これら 3 機種とも一般医療機器（クラスⅡ）の歯科用口腔内カメラとして薬事法で分類されており、管理医療機器（クラスⅢ）としては承認されていない。そのため、口腔癌スクリーニング検査装置としてのツールの確立には至っていない。

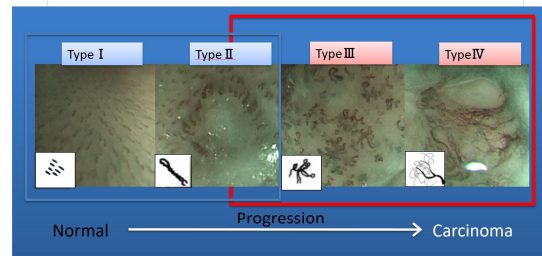
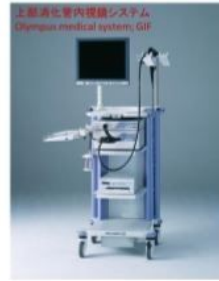
2. 研究の目的

光学機器の進歩は、医科領域にも大きな転機をもたらし、とくに特殊光を応用した癌の診断や治療においては多くの有用性が報告されている。申請者は、これまでに Narrow Band Imaging (NBI) システム搭載拡大内視鏡を用いて早期腫瘍性病変の上皮乳頭内毛細血管ループ（intrapapillary capillary loop：以下 IPCL）を描出し三次元画像を構築することで、早期口腔扁平上皮癌（oral squamous cell carcinoma：以下 OSCC）発見に有用なツールであることを確立してきた。しかしながら、口腔内における NBI 検査は粘膜の違いによる NBI 光源の深達度や炎症性病変の診断の難しさなどからスクリーニング検査の域に留まっているのが現状である。本申請では NBI 検査が早期 OSCC の診断基準のツールとなることを最終目的とし、診療応用や病変の診断法の開発を行い、診断ガイドを確立を目指す。

3. 研究の方法

1) NBI 検査による扁平苔癬、OSCC 病変、および健常部の周囲粘膜の観察、および IPCL 分類

確定診断のついている扁平苔癬、OSCC 症例に対して NBI 検査で病変とその周囲粘膜の観察を行い、われわれの行っている IPCL 分類を行った。



口腔内における IPCL 分類

2) 血管新生因子の発現状況と IPCL 分類における相関関係における比較検討

被験者から採血した血液より VEGF、MMP-2、MMP-9、TGF- β 、FGF-BASIC の 5 項目について検索を行い、IPCL 形態との相関関係について検索を行った。

3) 統計分析

データは n を標本の数としウィスカー 5 - 95% タイル値として表した。クラスカル・ウォリス検定はノンパラメトリック統計的に有意性を決定するために使用した。0.05 未満の P 値で有意であった。統計分析はグラフパッドプリズム 5.0 を用いて行った。

4) アレイ CGH 解析を用いた各疾患における網羅的なバイオマーカーの検索

扁平苔癬患者、OSCC 患者より採取した組織片よりアレイ CGH 解析を行い各疾患における新たな分子マーカーを全ゲノム網羅的に検索し、検出した分子マーカーの診療応用の有効性を検討した。

4. 研究成果

対象人数は健常者 5 名、扁平苔癬患者 5 名、OSCC 患者 4 名であった。

1) NBI 検査による扁平苔癬、OSCC 病変、および健常部の周囲粘膜の観察、および IPCL 分類

	Normal	Lichen	OSCC
Type	5	0	0
Type	0	2	1
Type	0	3	2
Type	0	0	1

IPCL 分類では健常者は 5 名全てが Type であった。扁平苔癬患者では Type が 2 名、Type が 3 名であった。OSCC 患者では Type が 1 名、Type が 2 名、Type が 1 名であった。

2、3) 血管新生因子の発現状況と IPCL 分類における相関関係における比較検討および統計分析

本来予定していた症例数に到達しなかったため、健常者、扁平苔癬患者、OSCC 患者における各血管新生因子 5 項目 (VEGF、MMP-2、MMP-9、TGF- β 、FGF-BASIC) についてクラスカル・ウォリス検定を用いて比較検討を行った。

VEGF

健常者、扁平苔癬患者、OSCC 患者に優位性は認められなかった。

MMP-2

健常者、扁平苔癬患者、OSCC 患者に優位性は認められなかった。

MMP-9

健常者、扁平苔癬患者、OSCC 患者に優位性は認められなかった。しかし MMP9 の値は健常者、OSCC ではほぼ同等であったが、扁平苔癬において値が低下する傾向を認めた。

TGF- β

健常者、扁平苔癬患者、OSCC 患者に優位性は認められなかった。しかし TGF- β 1 では健常者、扁平苔癬、OSCC になるにつれて値が増加する傾向を認めた。

FGF-BASIC

健常者、扁平苔癬患者、OSCC 患者に優位性は認められなかった。

4) アレイ CGH 解析を用いた各疾患における網羅的なバイオマーカーの検索

扁平苔癬患者 4 症例、OSCC 患者 2 症例から組織の採取を行いバイオマーカーの検索を行った。

	Lichen	OSCC
Type	0	0
Type	1	0
Type	3	2
Type	0	0

扁平苔癬患者では Type が 1 名、Type が 3 名であった。OSCC 患者では Type が 2 名であった。

こちらも本来予定していた症例数に到達できずバイオマーカーのみの比較検討を行ったが、いずれも優位なバイオマーカーは確認できなかった。

今回、健常者、扁平苔癬患者、OSCC 患者間で血管新生因子、アレイ CGH を用いたバイオマーカーの検索では優位なものは確認できなかった。

しかしながら、血管新生因子では MMP-9 では健常者、OSCC ではほぼ同等であったが、扁平苔癬において値が低下する傾向を認め、TGF- β では健常者、扁平苔癬、OSCC になるにつれて値が増加する傾向を認めている。当初予定していた症例数に到達していないこともあり、症例数を増やして検討することで血管新生因子の優位性や IPCL 分類における相関関係について明確にできるのではないかと考えている。

引き続き、症例数をふやして MMP-9、TGF- β に項目を絞り検討することで NBI 検査の正診率の向上を目指したい。

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 0 件)

(第 63 回 公益社団法人 日本口腔外科学会総会・学術大会 2018 年 11 月 2 日～4 日、幕張メッセ(千葉)で発表予定)

〔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

関根 理予 (SEKINE, Riyo)
東京歯科大学・歯学部・助教
研究者番号：50778561

(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

()