

令和 2 年 9 月 17 日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11247

研究課題名(和文) 抗EGFR抗体-蛍光法による転移リンパ節に対するリンパ管化学療法の開発

研究課題名(英文) Development of a novel translymphatic chemotherapy using anti-EGFR antibody for metastatic lymph nodes of head and neck cancer

研究代表者

横山 純吉 (YOKOYAMA, JUNKICHI)

杏林大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：60312584

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：頭頸部癌の最大の予後因子である転移リンパ節の制御にリンパ管を利用したリンパ管化学療法を頭頸部癌で確立し、選択的に低侵襲に転移リンパ節を治療する画期的な研究である。本治療の確立には抗癌剤を効率的にリンパ管経由で転移リンパ節に運ぶDrug Delivery System(DDS)の確立が必要である。頭頸部癌はEGFR(epidermal growth factor receptor)を持つ特性があるので抗EGFR抗体を利用した本治療は効率的にリンパ管経由で転移リンパ節に運び、転移した癌に強固に結合し長期的効果を発揮する。EGFR濃度測定とICG蛍光法で可視化により本治療の有効性を検証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頭頸部癌の予後の改善には最大の予後因子であるリンパ節制御が必要である。効果的なリンパ節制御は、センチネルリンパ節理論により原発巣に投与した抗EGFR抗体が能動的に転移癌に直接強固に結合するため、原発巣だけでなく転移リンパ節もリンパ管経由により制御できる画期的な治療法である。本法により術後の機能障害の回避だけでなく手術に費やされてきた多くの外科医や手術室スタッフ等の労力や人件費等を削減することによる医療経済効果が得られる。また、多くの手術が回避できれば、医療崩壊の防止と時間のゆとりにより安全な医療活動と研究活動の時間が持て、医学の発展に寄与する可能性が高い。

研究成果の概要(英文)：Development of a novel translymphatic chemotherapy using anti-EGFR antibody for metastatic lymph nodes of head and neck cancer

Neck lymph node metastasis is the most significant prognostic factor of head and neck cancer. According to the Sentinel theory, metastatic lymph nodes are directly connected with primary tumors via lymphatic canals. Lymphatic chemotherapy is defined as chemotherapy using lymphatic canals between metastatic lymph nodes and primary tumors. As an ultimate cancer treatment which is both highly effective and noninvasive, the current study is to establish a novel lymphatic chemotherapy targeting metastatic lymph nodes in patients with head and neck cancer using anti-EGFR antibody combined with anti-cancer and fluorescence dye. ICG fluorescence imaging reveals the lymphatic vessels to metastatic lymph nodes. We evaluated the usefulness of lymphatic chemotherapy targeting neck metastases by measuring EGFR concentrations in metastatic lymph nodes and pathological effects.

研究分野：医歯薬分野

キーワード：リンパ管化学療法 センチネルリンパ節 低侵襲治療 ドラッグデリバリーシステム targeting Chemo therapy 頭頸部癌 抗EGF抗体 リンパ管の可視化

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。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌において、転移リンパ節の制御が最大の予後因子である。臨床的にリンパ節転移を認めない N0 症例でも術後の後発転移は予後不良のため、予防的頸部郭清術が施行される。しかし、術後の構音障害や嚥下障害や肩運動などの機能障害が出現する可能性がある。更に、舌癌症例の 15.8%に skip metastasis と呼ばれる通常の郭清範囲を飛び越して level III、IV のみ転移を認めたとの報告もあり、リンパ節の制御は N0 症例でも複雑で対処困難である。

原発巣と転移リンパ節はリンパ管で連続しているためリンパ管を利用した低侵襲治療として Lymphatic chemotherapy が注目されている。原発巣に抗癌剤を注入すると、抗癌剤はリンパ管を介して効率的に転移リンパ節に移動し、高濃度の抗癌剤が集積する。

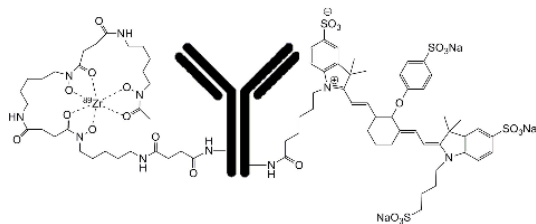
2. 研究の目的

頭頸部扁平上皮癌の特性は 95%以上に EGFR(epidermal growth factor receptor)を持つので抗 EGFR 抗体を利用した本治療法は効率的にリンパ管経路で転移リンパ節に運ぶ Drug Delivery System (DDS)の確立が可能である。抗 EGFR 抗体は、従来の網内系への取り込みと異なり、癌に直接強固に結合し長期的効果を発揮する強力な Targeting Chemotherapyである。被爆の無い蛍光法による可視化と病理学的検討により決定された最適な DDS の確立により、低侵襲の理想的な頭頸部癌の治療法を確立をすることである。

3. 研究の方法

抗 EGFR 抗体と蛍光色素 IRDye800CW の結合は下図のように EGFR の癌結合部には影響しないことが確認されている。まず、抗 EGFR 抗体-IRDye800CW 蛍光剤の抱合体を作成した。

抗 EGFR 抗体-IRDye800CW 蛍光剤



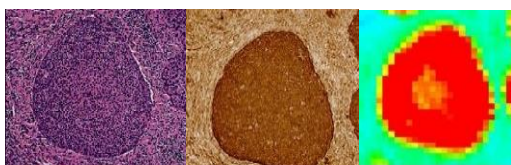
VX2 扁平上皮癌を NZW に移植し、頭頸部癌の転移モデルを作成した。腫瘍部に抗 EGFR 抗体-IRDye800CW 蛍光剤を注入した。

赤外線カメラを用いた蛍光法により転移リンパ節と近傍の非転移リンパ節とリンパ管を可視化し、転移リンパ節に集積するのを確認する。転移リンパ節と非転移リンパ節を採取し病理検体を作製した。抗 EGFR 抗体の濃度を共焦点顕微鏡により MFI(Mean Fluorescent Intensity)を用いて定量化する。また、病理学的に抗腫瘍効果を確認する。

4. 研究成果

転移リンパ節へリンパ管経路で抗 EGFR 抗体-IRDye800CW 蛍光剤の移行を蛍光物質を検出可能な共焦点顕微鏡により転移リンパ節に集積することを確認した。

また、同部を病理学的に検討すると蛍光部と転移部位が一致していた。蛍光度より投与した抗 EGFR 抗体と蛍光色素 IRDye800CW 濃度を算出した。



A.H-E 染色 B.EGFR 免疫染色 C. 濃度

原発巣に投与された抗癌剤が SN 理論によりリンパ管を経由し、転移リンパ節に移行しリンパ節に集積し、持続的に効果を発揮するのを ICG 蛍光法により可視化することにより確実に検証できた。

結論

抗 EGFR 抗体を利用した Lymphatic chemotherapy は効率的にリンパ管経路で転移リンパ節に集積し持続的な効果を発揮する低侵襲で画期的な Targeting Chemotherapy として期待できる。しか

し、濃度の定量化にはバラツキがあり、改善の余地があると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Terada H, Suzuki H, Hanai N, Nishikawa D, Koide Y, Hasegawa Y	4. 巻 41
2. 論文標題 Prognostic value of lymph node density for major salivary gland carcinoma without clinical lymph node metastasis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am J Otolaryngol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.amjoto.2019.102304.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Araki K, Tomifuji M, Shiotani A, Hirano S, Yokoyama J, Tsukahara K, Homma A, Yoshimoto S, Hasegawa Y.	4. 巻 42
2. 論文標題 Minimally invasive surgery for laryngopharyngeal cancer: Multicenter feasibility study of a combination strategy involving transoral surgery and real-time indocyanine green fluorescence-navigated sentinel node navigation surgery.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Head Neck.	6. 最初と最後の頁 254-261
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/hed.25993.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 .Yajima M, Miyata M, Ikuta K, Hasegawa Y, Oneyama C, Kanda T.	4. 巻 7
2. 論文標題 Efficient Epstein-Barr Virus Progeny Production Mediated by Cancer-Derived LMP1 and Virally-Encoded microRNAs.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/microorganisms7050119	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki H, Terada H, Hanai N, Nishikawa D, Koide Y, Beppu S, Kodaira T, Tachibana H, Koide Y, Tanaka H, Hasegawa Y.	4. 巻 17
2. 論文標題 Treatment package time predicts cancer-specific survival and distant metastasis in laryngeal cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncol Lett	6. 最初と最後の頁 1384-1390.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ol.2018.9664.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Koide Y, Sasaki E, Masago K, Fujita S, Beppu S, Nishikawa D, Suzuki H, Hasegawa Y, Yatabe Y, Hanai N	4. 巻 8
2. 論文標題 Epithelioid hemangioendothelioma of the parotid gland: a case report.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int Cancer Conf J.	6. 最初と最後の頁 39-42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13691-018-0351-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuzuka T, Kiyota N, Mizusawa J, Akimoto T, Fujii M, Hasegawa Y, Iwae S, Monden N, Matsuura K, Onozawa Y, Hayashi R, Tahara M	4. 巻 49
2. 論文標題 Japan Clinical Oncology Group H, Neck Cancer Study G. Clinical impact of cachexia in unresectable locally advanced head and neck cancer: supplementary analysis of a phase II trial (JCOG0706-S2).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 37-41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyy145.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Honda K, Kadowaki S, Kato K, Hanai N, Hasegawa Y, Yatabe Y, Muro K	4. 巻 37
2. 論文標題 Durable response to the ALK inhibitor alectinib in inflammatory myofibroblastic tumor of the head and neck with a novel SQSTM1-ALK fusion: a case report.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Invest New Drugs.	6. 最初と最後の頁 791-5.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10637-019-00742-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 大峽慎一、横山純吉、他
2. 発表標題 口腔進行癌に対する集学的治療.
3. 学会等名 日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大峽慎一 他
2. 発表標題 咽頭後リンパ節転移に対する経口的手術、
3. 学会等名 日本頭頸部外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小島雅貴 大峽慎一、他
2. 発表標題 当院における再発・転移頭頸部癌に対するNivolumab療法の検討.
3. 学会等名 日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小島雅貴、他.
2. 発表標題 上顎洞に発生した基底細胞腺癌の1例.
3. 学会等名 日本頭頸部外科学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Essa M. AleassaKevin M. El-Hayek	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 285
3. 書名 Video Atlas of Intraoperative Applications of Near Infrared Fluorescence Imaging	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	長谷川 泰久 (HASEGAWA YASUHISA) (10261207)	朝日大学・歯学部・教授 (33703)	
研究分担者	大峽 慎一 (OHBA SHINICHI) (20549274)	順天堂大学・医学部・准教授 (32620)	
研究分担者	小島 雅貴 (KOJIMA MASATAKA) (30760003)	順天堂大学・医学部・助手 (32620)	
研究分担者	鈴木 雅明 (SUZUKI MASA AKI) (40261630)	帝京大学・医学部・教授 (32643)	
研究分担者	杉本 晃 (SUGIMOTO AKIRA) (50436432)	帝京大学・医学部・講師 (32643)	
研究分担者	石橋 謙一郎 (ISHIBASHI KENICHIROU) (80714609)	愛知学院大学・歯学部・非常勤講師 (33902)	
研究分担者	福村 由紀 (FUKUMURA YUKI) (90407312)	順天堂大学・医学部・准教授 (32620)	