

令和 4 年 4 月 29 日現在

機関番号：14401
研究種目：若手研究
研究期間：2018～2021
課題番号：18K16888
研究課題名(和文) HPV陽性中咽頭癌に対する個別化治療に向けたct-DNAモニタリングの意義

研究課題名(英文) ctHPVDNA monitoring for HPV-related head and neck cancer

研究代表者
田中 秀憲(Tanaka, Hidenori)

大阪大学・医学系研究科・特任講師(常勤)

研究者番号：00804379
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：放射線治療後の反応性評価において、35症例でPET-CTとctHPVDNAを比較した。陰性適中率は同等であったが、陽性適中率はctHPVDNAが優れていることがわかった。また、22例の放射線治療中のctHPVDNAをモニタリングし解析した結果、ctHPVDNAのクリアランスパターンはrapid typeとslow typeに分類されることがわかった。さらに、残存病変のある症例はすべてslow typeであった。

研究成果の学術的意義や社会的意義
ctHPVDNA検査はPET-CTと同等の診断精度を有する可能性が示唆された。本検査は少量の採血から検査できることで低侵襲な検査法として期待される。また、放射線治療中のctHPVDNAのクリアランスパターンを解析することで、より適切な線量の放射線治療を行える可能性がある。これはctHPVDNAが精密医療や低侵襲治療における重要なバイオマーカーとなる可能性を示唆している。

研究成果の概要(英文)：PET-CT and ctHPVDNA were compared in 35 cases in the response evaluation after radiotherapy. Although the negative predictive values were comparable, ctHPVDNA was found to have a superior positive predictive value. Analysis of ctHPVDNA kinetics during radiotherapy in 22 cases revealed that the clearance pattern of ctHPVDNA could be classified into rapid and slow types. Furthermore, all cases with residual diseases were of the slow type.

研究分野：耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

キーワード：Liquid biopsy Oropharyngeal cancer cfDNA

1. 研究開始当初の背景

中咽頭癌はヒトパピローマウイルス (human papillomavirus, HPV) が原因で発生する HPV 陽性例と飲酒、喫煙により発生する HPV 陰性例に分類される。HPV 陽性例は先進国を中心に急増しており、米国では 2020 年までに HPV 陽性中咽頭癌の発生数が子宮頸癌を上回ると予測されている。先進国で唯一、若年女性への HPV ワクチンの接種推奨が中断している本邦において、治療戦略の確立は喫緊の課題である。HPV 陽性中咽頭癌の治療は多くを占める局所進行例で化学放射線療法が選択されることが多いが、しばしば放射線単独治療でも制御されることを経験する。化学放射線療法は粘膜炎や腎機能障害などの急性毒性や嚥下障害などの晩期毒性を伴い低侵襲な治療ではない。現状では治療の振り分けは単に TNM 分類のみによってなされており、治療の質の向上には有効なバイオマーカーが望まれる。

2. 研究の目的

循環 HPV-DNA (ctHPVDNA) が HPV 陽性中咽頭癌で有用なバイオマーカーとなるか検討すること。具体的には、放射線治療後の奏功評価において PET-CT と比較した ctHPVDNA の有用性の検討、治療前の ctHPVDNA の検出感度や特異度、腫瘍病期との関連の検討、放射線治療中の ctHPVDNA のクリアランスパターンの意義、について解析を行う。

3. 研究の方法

生検標本から抽出した DNA で HPV16 型が同定され、かつパラフィン包埋標本の p16 免疫染色で腫瘍範囲の 75%以上がびまん性に染色されるものを HPV 陽性として研究対象とする。治療前、治療中、効果判定時の採血を行う。効果判定後に病勢の悪化を認めた症例は、その時点の採血を追加する。採血は 1 回 8ml 採取し、3000rpm10min の遠心分離を行った後に血漿 3ml から 100 μ l の DNA を抽出する。デジタル PCR で HPV16-E6,7 コピー数を絶対定量し、血漿 1ml あたりの ctHPVDNA を算出する。それぞれの時点での ctHPVDNA と病期や予後との関連について解析を行う。

4. 研究成果

放射線治療後の ctHPVDNA と PET-CT の関係

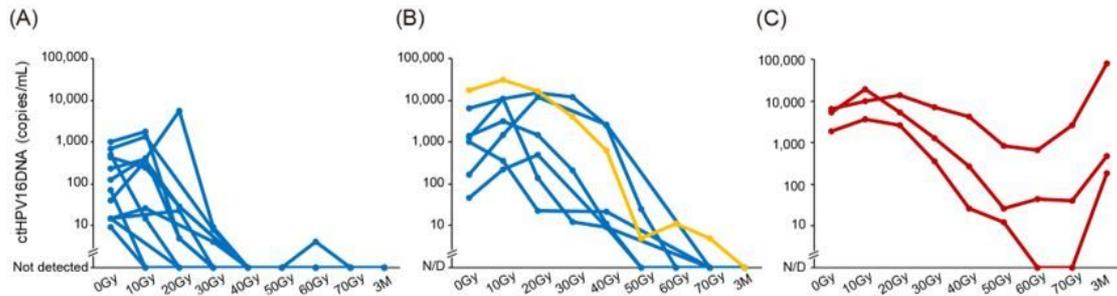
35 例を解析した。ctHPVDNA と PET-CT は同等の陰性的中立 (89.7%vs.84.0%) を示したが、陽性的中率は ctHPVDNA の方が PET-CT よりも高かった (100%vs.50.0%)。治療後に ctHPVDNA が検出されず PET-CT で集積を認めた症例は 6 例存在したがそのうち 5 例では腫瘍の残存は証明されなかった。治療後の ctHPVDNA は PET-CT を補完し、放射線療法後の HPV 関連頭頸部癌の患者の管理に有用であることが示唆された。(Tanaka H, Takemoto N, Horie M, Takai E, Fukusumi T, Suzuki M, Eguchi H, Komukai S, Tatsumi M, Isohashi F, Ogawa K, Yachida S, Inohara H. Circulating tumor HPV DNA complements PET-CT in guiding management after radiotherapy in HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Cancer*. 2021;148(4):995-1005.)

治療開始時の ctHPVDNA と病勢の関係

HPV16 陽性の 48 例と陰性の 34 例の治療前の ctHPVDNA を測定したところ、陽性例の 48 例中 45 例で ctHPVDNA 検出され、陰性例では 1 例のみ検出された(感度 94%、特異度 97%)。さらに ctHPVDNA は N 分類、Stage 分類と有意に相関した。また、PET-CT で測定された腫瘍体積である Metabolic tumor volume (MTV) との関連も認めた。ctHPVDNA は病勢を反映する優れたバイオマーカーであることが示唆された。(Tanaka H, Suzuki M, Takemoto N, Fukusumi T, Eguchi H, Takai E, Kanai H, Tatsumi M, Horie M, Takenaka Y, Yachida S, Inohara H. Performance of oral HPV DNA, oral HPV mRNA and circulating tumor HPV DNA in the detection of HPV-related oropharyngeal cancer and cancer of unknown primary. *Int J Cancer*. 2022;150(1):174-186.)

放射線治療中の ctHPVDNA モニタリング

放射線治療非完遂の進行例で治癒した症例について報告し、現在の標準的な放射線線量が HPV 関連癌において時に過治療となっている可能性を報告した。(Tanaka H, Tomiyama Y, Michiba T, Fukusumi T, Takemoto N, Suzuki M, Inohara H. Successful control of T4 and N3 human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma after de-intensified chemoradiotherapy: Report of two cases. *Oral Oncol.* 2019;97:146-8.) 次に、放射線治療を行った 22 例の経時的な治療中のモニタリングを実施した。多くの症例で治療後 ctHPVDNA は減少し、12 例は 40Gy 時点で ctHPVDNA は検出されず(下図 A)、残りの 10 例は検出された(下図 B,C)。それぞれ ctHPVDNA のクリアランスパターンを rapid type, slow type と定義したところ、slow type のうち 50Gy でも ctHPVDNA の残存を認めた 3 例(下図 C)にのみ病変の残存を認めた。現在、論文投稿準備中である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tanaka Hidenori, Suzuki Motoyuki, Takemoto Norihiko, Fukusumi Takahito, Eguchi Hiroataka, Takai Erina, Kanai Haruka, Tatsumi Mitsuaki, Horie Masafumi, Takenaka Yukinori, Yachida Shinichi, Inohara Hidenori	4. 巻 150
2. 論文標題 Performance of oral HPV DNA, oral HPV mRNA and circulating tumor HPV DNA in the detection of HPV related oropharyngeal cancer and cancer of unknown primary	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 174 ~ 186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.33798	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 Tanaka Hidenori, Takemoto Norihiko, Horie Masafumi, Takai Erina, Fukusumi Takahito, Suzuki Motoyuki, Eguchi Hiroataka, Komukai Sho, Tatsumi Mitsuaki, Isohashi Fumiaki, Ogawa Kazuhiko, Yachida Shinichi, Inohara Hidenori	4. 巻 148
2. 論文標題 Circulating tumor HPV DNA complements PET CT in guiding management after radiotherapy in HPV related squamous cell carcinoma of the head and neck	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 995 ~ 1005
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.33287	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hidenori Tanaka, Yoichiro Tomiyama, Takahiro Michiba, Takahito Fukusumi, Norihiko Takemoto, Motoyuki Suzuki, Hidenori Inohara	4. 巻 97
2. 論文標題 Successful control of T4 and N3 human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma after de-intensified chemoradiotherapy: Report of two cases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oral Oncology	6. 最初と最後の頁 146-148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oraloncology	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 2件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Hidenori Tanaka, Motoyuki Suzuki, Norihiko Takemoto, Takahito Fukusumi, Hiroataka Eguchi, Erina Takai, Haruka Kanai, Mitsuaki Tatsumi, Masafumi Horie, Shinichi Yachida, Hidenori Inohara
2. 発表標題 Diagnostic Performance of Oral HPV DNA, Oral HPV mRNA, and Circulating Tumor HPV DNA for HPV-Related Oropharyngeal Cancer and Cancer of Unknown Primary
3. 学会等名 IPVC2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中秀憲 曹弘規 江口博孝 福角隆仁 武本憲彦 鈴木基之 猪原秀典
2. 発表標題 HPV感染からみる中咽頭癌の現在の問題点と予防戦略
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中秀憲 佐々木崇博 福角隆仁 武本憲彦 鈴木基之 猪原秀典
2. 発表標題 HPV関連中咽頭癌の個別化治療に向けたHPV cfDNAモニタリングの意義
3. 学会等名 第43回 日本頭頸部癌学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hidenori Tanaka, T Sasaki, T Fukusumi, N Takemoto, M Suzuki, H Inohara
2. 発表標題 Plasma HPV cell-free DNA and HPV-related HNSCC
3. 学会等名 EUROGIN (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中秀憲 山本雅司 道場隆博 武本憲彦 鈴木基之 猪原秀典
2. 発表標題 遠隔転移を有するHPV関連頭頸部癌症例の検討
3. 学会等名 日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計2件

国際研究集会 IPVC2021	開催年 2021年～2021年
国際研究集会 EUROGIN	開催年 2018年～2018年

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------