

平成22年5月26日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2009

課題番号：19592304

研究課題名（和文） 口腔領域早期癌予後不良症例と多発癌におけるHPV関与についての
分子生物学的検討研究課題名（英文） The molecular biological analysis of the involvement of HPV infection
on the multiple cancer and the case of poor prognosis of early stage
in oral cancer

研究代表者

砂川 元(SUNAGAWA HAJIME)

琉球大学・医学部・教授

研究者番号：30112452

研究成果の概要（和文）：

今回我々が行った口腔癌に対する HPV 検索の結果、低悪性が高悪性よりも HPV 陽性率が高い傾向にあった。我々は口腔癌のバイオマーカーである IL-8 産生機構と HPV との関連について細胞生物学的に解析し、炎症反応依存的に IL-8 が産生される機序に HPV が関与していることを見出した。

研究成果の概要（英文）：

We found that the ratio of HPV infection is higher in low grade than high grade of oral cancer. We studied the association of oral cancer biomarker IL-8 and HPV infection with molecular biological method. We found that HPV E6 protein regulates inflammation dependent IL-8 production.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008年度	400,000	120,000	520,000
2009年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：腫瘍

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：口腔外科学一般

研究開始当初の背景

沖縄県は平成 12 年度の都道府県別死因率において、肝癌や胃癌は男女とも全国でもっとも死亡率が低くなっている。一方、子宮頸癌による死亡率は高値を示し、全国平均の 1.5 倍さらに厚生労働省による都道府県別死因率でも常に全国 2 位以内である。この影響は、他の臓器にも及んでいると考えられる。

1. 研究の目的

沖縄県では肺癌患者からの HPV ウイルス(子宮頸癌原因ウイルス)が他県に比べ、検出率が有意に高くなっている。そのため、沖縄県の肺癌の死亡率が全国 1 位となっている原因には HPV の関与も指摘されている。そこで今回我々は、沖縄県の最近の口腔扁平上皮癌患者の HPV 感染率および HPV 感染に特徴的な臨床所見等の検討を行った。さらに HPV 感染細胞からの癌のバイオマーカーが放出されるシグナル伝達を解明することで、分子生物学的に HPV と炎症反応との関係を検討した。

2. 研究の方法

当科を受診した多発癌、早期癌予後不良症例を中心に、さまざまな type のヒトパピローマウイルス (HPV) の感染有無について検索し、さらに、病理組織学的分化度や、臨床経過、また予後との関連を検討した。

分子生物学的手法としては、HPV 感染細胞である HeLa 細胞に対し、炎症反応を想定した過酸化水素の刺激を加え、癌のバイオマーカーの発現が誘導されるか検討した。

4. 研究成果

臨床的検討

- 1) 性別および初診時年齢：性別は男性 55 例、女性 24 例で、男女比は約 2.3 : 1 であった。初診時の平均年齢では、HPV 陽性群の男性：64.1 歳、女性：68.5 歳が HPV 陰性群の男性：64.7 歳、女性：72.6 歳に比較して、若い傾向を示した。
- 2) 発生部位：舌 31 例 (39.2%) が最も多く、次いで頬粘膜 15 例、口底 11 例、下歯肉 12 例の順であった (表 1)。

表1 部位別陽性率内訳

	HPV陽性	HPV陰性	陽性率
部位別			
舌	19	12	61.3
頬粘膜	6	9	40.0
口底	5	6	45.5
下顎歯肉	6	6	50.0
上顎歯肉	2	2	50.0
口峽咽頭	1	1	50.0
口蓋	2	1	66.7
口唇	0	1	0
総計	41	38	51.9

2. HPV 陽性率の検討

HPV の陽性率は、51.9% (41/79 症例) であり、他施設の口腔領域で検索されている陽性群 (OSCC PCR based : 39.9%) と比較して、高い傾向を示した。また、臨床所見の Stage 分類では、Stage I - II が、Stage III - IV に比較して、HPV 陽性率が高い傾向にあった (表 2)。さらに、臨床病理学的所見の癌浸潤様式では、1 型が 4 型よりも HPV 陽性率が高く、悪性度においては、低悪性が高悪性よりも HPV 陽性率が高い傾向にあった。(表 3) また、口腔内多発癌は認められなかったが、頸部リンパ節への後発転移が 5 例に

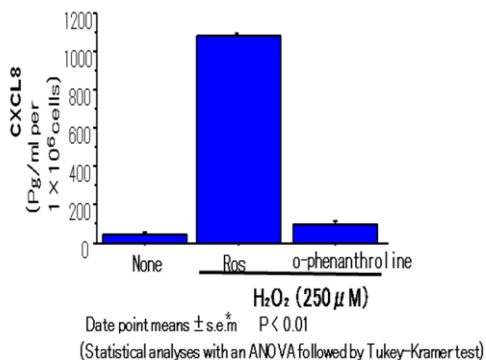
認められ、5 例中 5 例に HPV 感染を認めた。原発巣再発では、6 例中 3 例に HPV 感染(1 例が予後不良例)を認め、他の 3 例(3 例が予後不良例)が HPV 非感染であった。さらに、遠隔転移では、2 例に HPV 感染を認め、2 例中 1 例が予後不良例であった。一方、HPV 非感染における遠隔転移は認められなかった。

表2 臨床所見別内訳

	HPV陽性	HPV陰性	陽性率	P:(χ^2 test)
T分類				
T1	5	6	45.5	
T2	29	17	63.0	
T3	4	1	80.0	
T4	11	6	64.7	0.8796
Stage分類				
Early I	5	7	41.7	0.3913
II	20	10	66.7	
Advanced III	7	3	70.0	
IV	17	10	63.0	

表3 臨床病理学的所見別内訳

	HPV陽性	HPV陰性	陽性率	P:(χ^2 test)
癌浸潤様式				
1型	2	1	66.7	0.7668
2型	7	8	47.0	
3型	28	28	50.0	
4C型	3	4	43.0	
4D型	1	2	33.3	
悪性度				
低	8	2	80.0	0.3559
中	30	29	50.8	
高	3	7	30.0	



HPV 感染細胞である HeLa 細胞に過酸化水素刺激を加えた結果、癌のバイオマーカーとなる、IL-8 の発現が観察された。この IL-8 の発現は鉄のキレーターである o-phenanthroline により、阻害されたため、HPV 感染細胞からの癌バイオマーカーの放出には、鉄イオンが関わっていることが示唆された (Shinichiro Kina *et al* . Mediators of Inflammation (2009:183760. Epub 2010 Jan 27)。

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)

①Kina S, Nakasone T, Takemoto H, Matayoshi A, Makishi S, Sunagawa N, Liang F, Phonaphonh T, Sunakawa H. (2009) Regulation of chemokine production via oxidative pathway in HeLa cells. Mediators of Inflammation (2009:183760. Epub 2010 Jan 27)

査読あり

[学会発表] (計 4 件)

①嵩元裕之、他:IL-8 産生における HPV18E6 及び鉄取り込み機構の協調効果
第 6 回沖縄ヘルペスウイルス感染症研究会
2009 年 12 月 1 日 沖縄県 那覇市

ザ ナハテラス 1

②Thongsavanh PHONAPHONH、他 :
口腔扁平上皮癌に対する HPV の検索
第 143 回 琉球医学会例会
2009 年 7 月 21 日 琉球大学医学部臨床講義棟

③嵩元裕之、他 : HeLa (扁平上皮)細胞にお

ける炎症状態での Interleukin-8 発現の検
討 第 33 回 日本頭頸部癌学会
2009 年 6 月 10-12 日
北海道 札幌市 ロイトン札幌

④ 嵩元裕之、他：口腔扁平上皮癌に対するヒ
トパピローマウイルスの検索
第 46 回 日本癌治療学会総会、
2008 年 10 月 30-11 月 1 日
名古屋国際会議場

[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 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

砂川 元 (SUNAKAWA HAJIME)
琉球大学・医学部・教授
研究者番号：30112452

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者 ()

研究者番号：