

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 24 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09842

研究課題名（和文）頭頸部癌に対する癌代謝制御に基づく革新的治療技術の確立

研究課題名（英文）Establishment of innovative therapeutic technology based on cancer metabolism control for head and neck cancer

研究代表者

遠藤 一平（Endo, Kazuhira）

金沢大学・附属病院・講師

研究者番号：30547154

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：FDG-PETは、がん細胞におけるグルコース取り込みの増加を評価する画像診断法である。41人の甲状腺がん患者のサンプルを使用して、標準化された最大取り込み値（SUVmax）をヘキソキナーゼ2（HK2）、GLUT1、VEGF、およびGLS1の発現率と比較し相関関係を認めた。また甲状腺癌由来のオルガノイドを確立し、組織学的特徴を患者の腫瘍と比較した。患者の腫瘍のSUVレベルは、甲状腺癌オルガノイドのグルコース消費および乳酸蓄積と相関が認められた。オルガノイドが元の腫瘍の代謝特性を継承し、がん細胞の代謝や代謝阻害剤のスクリーニングに役立つことを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌における代謝研究、特に頭頸部癌においてはまだ報告が少ない。今回の研究では甲状腺癌において糖代謝HK2、GLUT1、VEGF、GLS1などの代謝酵素が関与していることが示唆され、今後のがん代謝研究のすそ野を広げることができる。また甲状腺癌のオルガノイドを樹立することができ、がん代謝研究においてオルガノイドを用いることで発癌メカニズムの解明、代謝経路の解明、さらに薬剤感受性試験の応用など今後の研究の幅が広がった。現在は、頭頸部扁平上皮癌においてオルガノイドの確立を行っており、頭頸部癌治療の新規治療の開発に結び付けたい。

研究成果の概要（英文）：FDG-PET/CT scans is a diagnostic imaging method based on the Warburg effect of increased glucose uptake in cancer cells. We compared maximum standardized uptake valued (SUVmax) with the expression rates of Hexokinase2 (HK2), GLUT1, VEGF, and GLS1 using samples from 41 thyroid cancer patients and found correlations in HK2, VEGF, and GLS1. Organoids form three-dimensional structures from multiple cells and are said to reflect the movement in vivo. We established thyroid cancer derived organoids and compared histological characteristics to patient tumors. In addition, SUV levels of the patient tumor were compared with the glucose consumption and lactate accumulation of the thyroid cancer organoids, and a correlation was observed, although the differences were not significant. The results of this study suggest that organoids inherit the metabolic properties of the original tumor and may be useful for studying cancer cell metabolism and screening metabolic inhibitors.

研究分野：頭頸部癌

キーワード：癌代謝 オルガノイド 頭頸部癌 甲状腺癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん細胞は低酸素・低栄養環境でも増殖能・転移能を維持するため解糖系を亢進させ ATP を産生することが知られており、Warburg 効果と呼ばれている。¹⁸F-FDG-PET 検査は Warburg 効果理論に基づき、がん細胞のグルコース取り込みが増加することを利用した画像診断法である。甲状腺癌でも術前・術後評価で ¹⁸F-FDG-PET 検査が多用されるが、しばしば原発部位や転移リンパ節に集積が認められない症例を経験することがある。

2. 研究の目的

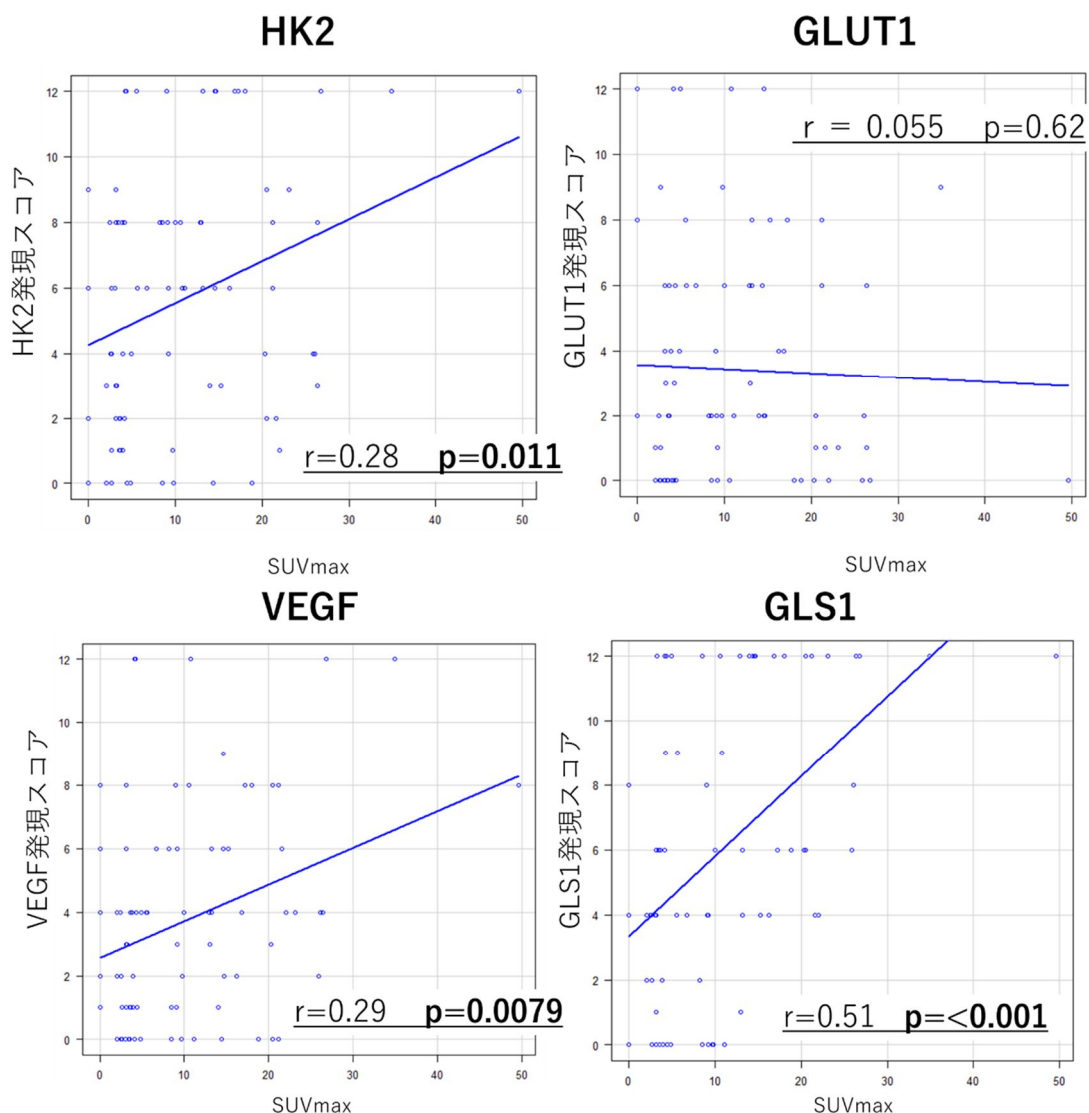
本研究では甲状腺癌における ¹⁸F-FDG-PET 検査での集積率と糖代謝酵素の発現の関連性を検証することを目的とした。

3. 研究の方法

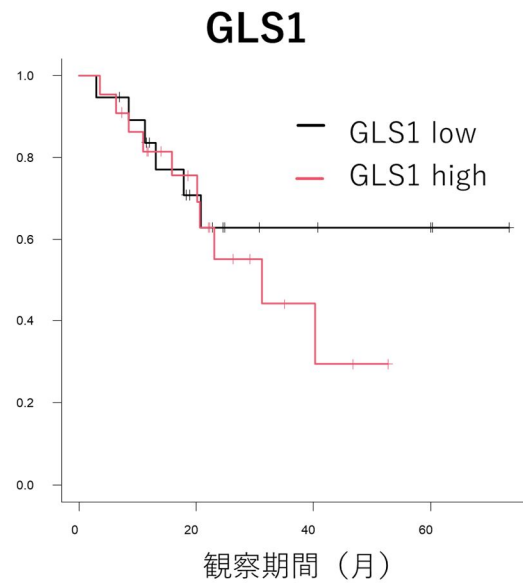
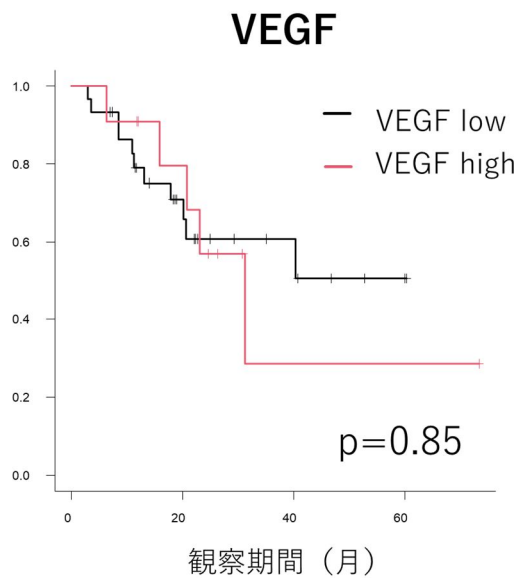
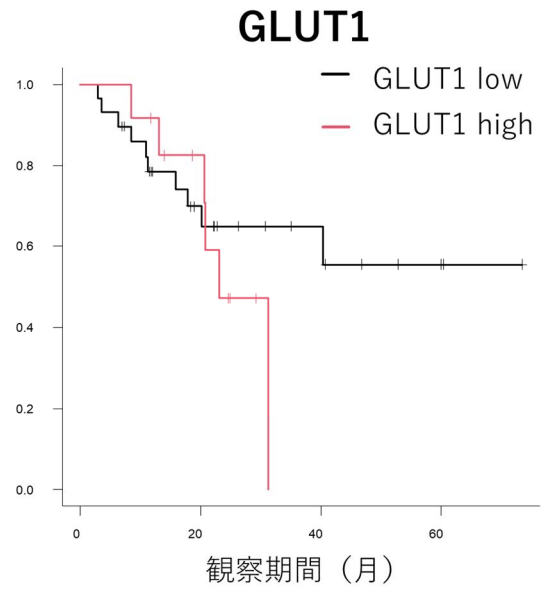
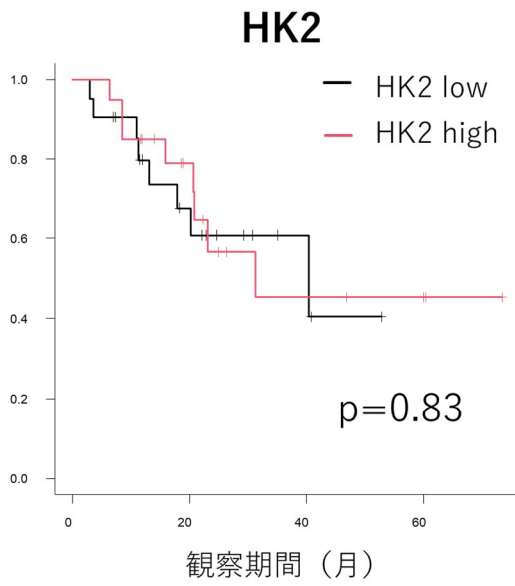
当科で手術が行われた 2010 年～2021 年の間に手術を受けた甲状腺癌症例で T1b 以上、リンパ節転移陽性、術前に ¹⁸F-FDG-PET 検査を行っている症例を対象とした。対象症例の原発腫瘍、転移リンパ節それぞれを HK2, GLUT1, VEGF, GLS1 で免疫染色を行い、それぞれの発現スコアと FDG 集積率 (SUVmax)、無増悪生存期間を比較検討した。

4. 研究成果

SUVmax と HK2, GLUT1, VEGF, GLS1 の発現スコアの比較では HK2, GLUT1, GLS1 と相関を認め、特に GLS1 で強い相関を認めた。(下図)



原発部位の HK2, GLUT1, VEGF, GLS1 の高発現グループと低発現グループで無増悪生存期間を検証したが有意な差は認められなかった。



以上の結果から ^{18}F -FDG-PET 検査が甲状腺癌における糖代謝関連因子、特に GLS1 の発現を反映することが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Makita Haruna, Endo Kazuhira, Kasahara Yoshiya, Nakata Asuka, Moriyama?kita Makiko?, Ishikawa Kazuya, Ueno Takayoshi, Nakanishi Yosuke, Kondo Satoru, Wakisaka Naohiro, Gotoh Noriko, Yoshizaki Tomokazu	4. 巻 21
2. 論文標題 Xenografts derived from patients with head and neck cancer recapitulate patient tumour properties	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 385
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ol.2021.12646	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 該当する

1. 著者名 Endo Kazuhira, Ueno Takayoshi, Hirai Nobuyuki, Komori Takeshi, Nakanishi Yosuke, Kondo Satoru, Wakisaka Naohiro, Yoshizaki Tomokazu	4. 巻 131
2. 論文標題 Low Skeletal Muscle Mass Is a Risk Factor for Aspiration Pneumonia During Chemoradiotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Laryngoscope	6. 最初と最後の頁 E1524-E1529
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/lary.29165	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 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔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0件

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
---------	---------