

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K09894

研究課題名(和文) 鼻副鼻腔内反性乳頭腫の診断、再発、悪性転化のバイオマーカー探索と機序の解明

研究課題名(英文) Biomarkers of Sinonasal inverted papilloma

研究代表者

山下 懐 (Yamashita, Yukashi)

琉球大学・医学部・委託非常勤講師

研究者番号：60569622

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：鼻副鼻腔内反性乳頭腫(IP)において術前SCCA1、2値が診断マーカーとなるかを前向き検討した。対象は内視鏡下副鼻腔手術を受けた102例(IP18例、他の乳頭腫2例、慢性鼻副鼻腔炎(CRS)77例、副鼻腔癌4例、血管腫1例)。SCCA1値はSCCA2値と有意に相関($r = 0.510$, $p < 0.001$)し、IPおよび他の乳頭腫とCRSを鑑別するためのROC解析はAUC0.86、Youden index1.75で、SCCA2解析と組み合わせで、検出システムの感度は0.65、特異度は0.98。SCCA1のカットオフ値1.8ng/mlでSCCA1、2値はIPの術前診断を強化できると示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

鼻副鼻腔内反性乳頭腫(IP)は良性腫瘍であるが、1.正確な術前診断が困難、2.易再発性(手術切除による再発率：10%)、3.悪性転化(同時性+異時性：10%)の3つの問題点がある。IPの術前診断は病理検査だが、炎症の合併から術前病理診断率は約50%と低く、悪性病変の合併は見逃されることが多い。治療は内視鏡下切除になるが不十分な場合に再発率は上昇する。術後病理での悪性病変の合併(同時性)、経過観察中の悪性化(異時性)は10%に発生し患者生命に関わる。また術後の創部癒着は再発病変の早期発見を困難にさせる。本研究でSCCA1、2値の測定がIPの術前診断を強化できると示唆されたことは重要である。

研究成果の概要(英文)：We conducted a prospective study to investigate whether preoperative SCCA1 and SCCA2 values could serve as diagnostic markers for Sinonasal Inverted Papilloma (IP). The study included 102 cases who underwent endoscopic sinus surgery (18 cases of IP, 2 cases of other papillomas, 77 cases of chronic rhinosinusitis (CRS), 4 cases of sinus cancer, and 1 case of vascular tumor). SCCA1 values showed a significant correlation with SCCA2 values ($r = 0.510$, $p < 0.001$). ROC analysis for distinguishing IP and other papillomas from CRS yielded an AUC of 0.86 and a Youden index of 1.75. When combined with SCCA2 values analysis, the detection system demonstrated a sensitivity of 0.65 and a specificity of 0.98. With a SCCA1 cutoff value of 1.8 ng/ml, SCCA1 and SCCA2 values were suggested to enhance preoperative diagnosis of IP.

研究分野：Head and Neck

キーワード：IP SCCA1 SCCA2 内反性乳頭腫 鼻副鼻腔

1. 研究開始当初の背景

鼻副鼻腔内反性乳頭腫(Inverted papilloma, 以下 IP)は良性腫瘍であるが、1.正確な術前診断が困難、2.易再発性(手術切除による再発率:10%)、3.悪性転化(同時性+異時性:10%)の3つの問題点がある。 IP の術前診断は病理検査だが、炎症の合併から術前病理診断率は約 50%と低く、悪性病変の合併は見逃されることが多い。治療は内視鏡下切除になるが、腫瘍基部および基部周囲組織の切除が不十分な場合に再発率は上昇する。術後病理での悪性病変の合併(同時性)、経過観察中の悪性化(異時性)は 10%に発生し患者生命に関わる。また術後の創部瘢痕は再発病変の早期発見を困難にさせる。したがって、**IP の正確な術前診断(悪性病変合併の有無を含む)、再発病変の早期診断、易再発性と悪性転化のリスク判定に有用なバイオマーカーの検索は重要な意義があり、本研究ではバイオマーカーの検索と IP の悪性転化の機序の解明を目的とする。**

2. 研究の目的

IP は血中扁平上皮癌抗原(以下 SCCA) を強く発現することがわかってきており、IP では SCCA のサブタイプである SCCA1、SCCA2 のうち SCCA1 の発現が強く、一方で、上顎洞扁平上皮癌(以下 SCC)では SCCA2 の発現が強いことがわかってきている。血中 SCCA 値および SCCA2/SCCA1 比は炎症、IP、IP+SCC の鑑別を可能とするバイオマーカーと推定され、有用性が証明されれば IP、IP+SCC の術前診断、再発病変の早期診断において臨床的価値は高いと考えられる。コホート研究で証明をしていく。

IP の悪性転化にはヒト乳頭腫ウイルス(以下 HPV)の感染が示唆されている。中咽頭癌の一部は HPV 関連癌とされ、中咽頭癌における HPV 感染のサロゲートマーカーである p16 を IP で検討したが、IP では p16 が HPV 感染と関係なく高発現しており、IP では p16 は HPV 感染のサロゲートマーカーにならないことがわかった。p16 は前癌病変において癌抑制の一つとされる cellular senescence(細胞老化)のマーカーでもあり、IP は悪性転化する腫瘍であり、IP での p16 発現が cellular senescence の誘導によるものとも考えられ、IP における p16 発現は cellular senescence と HPV 感染によるものが混在していることが予測された。cellular senescence では p21 と senescence-associated beta-galactosidase(SA -gal)の発現も重要で、IP を cellular senescence の観点からも検討することにより、IP の悪性化機序の解明、バイオマーカーの推定をしていく。

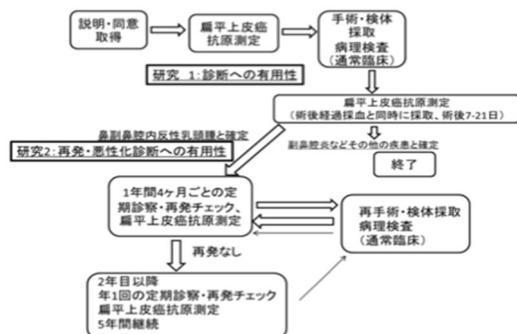
3. 研究の方法

研究(1)血中 SCCA の測定

(1) - IP と炎症群、SCC 群との鑑別に関する血中 SCCA 値測定の有用性

副鼻腔陰影を持ち、生検、手術により病理診断を実施する鼻副鼻腔疾患を対象に ELISA 法にて血中 SCCA 値(SCCA1, SCCA2)を測定し、SCCA 測定による IP の診断精度(感度、特異度、陰性的中率、陽性的中率)を求める。また IP+SCC 群の SCCA 測定結果を IP、炎症群と比較し、特徴を明らかにする。

(1) - **鼻副鼻腔内反性乳頭腫の再発早期発見、悪性化に関する血中 SCCA 値測定の有用性検証**



研究(1)で IP と診断した症例を経過観察し、経時的に血中 SCCA 値(SCCA1, SCCA2)を測定し、IP の再発及び悪性化に対する診断精度(感度、特異度、陰性的中率、陽性的中率)を求める。

研究(1)にて SCCA1 および SCCA2 の IP、IP+SCC の術前診断、再発の早期診断に対するバイオマーカーとしての有用性を明らかにする。 研究 1 は当該施設の倫理審査委員会の承認を受けコホート研究としてフローチャートに基づき開始している。

研究(2) IP における HPV 感染, cellular senescence についての検索

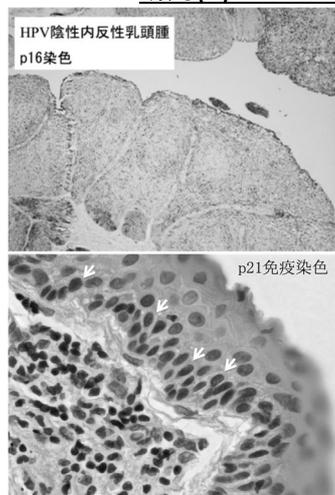


図 1 : p16, p21 免疫染色

IP, IP+SCC, SCC, 炎症群の検体を用い, HPV-DNA 検出, ウイルス量測定, p16, p21 免疫染色, SA β -gal 測定を行い, HPV 感染, cellular senescence の解明を行う。これにより, 悪性化に關与するバイオマーカー, 機序を明らかにする。倫理審査を受け 2007 年から IP, IP + SCC, SCC, 炎症群の新鮮凍結検体の保存を実施 (IP59 例, IP + SCC5 例, SCC28 例, 炎症群 68 例を保存)。HPV 感染は consensus primer (GP5+/6+, MY10/11) による PCR で検出し, HPV 陽性例の型同定, ウイルス量測定を行う (Yamashita Y et al, Infect Agent Cancer 2015)。p16, p21 は免疫染色。SA β -gal 測定は新鮮凍結検体にて実施する。研究(1)の SCCA 値との相関, HPV in situ hybridization 法を用いて HPV 感染細胞と p16, p21 発現細胞との関連も明らかにする。予備実験で免疫染色 (上図), in situ hybridization の条件検定は施行済み。研究の進行に伴い, p16, p21, SA β -gal を調節する遺伝子, タンパク発現 (図 1) を計測し, 再発を繰り返す IP, 悪性化を伴う IP の特徴を明らかにし, IP の易再発, 悪性転化のバイオマーカーの検索と悪性化機序の解明をする。

研究(1), (2)は 3 名の研究協力者とともに同意取得, 血液および組織採取, 経過観察を行い, 基礎解析は研究代表者が実施する。

4. 研究成果

IP において術前の血清扁平上皮癌抗原 (SCCA)-1 および-2 値が診断マーカーとなるかどうかを前向き検討した。対象は、内視鏡下副鼻腔手術を受けた 102 例で、そのうち IP が 18 例、その他の乳頭腫が 2 例、慢性副鼻腔炎 (Chronic rhinosinusitis : CRS) が 77 例、副鼻腔癌が 4 例、血管腫は 1 例であった。術前に SCCA-1 値と SCCA-2 値を測定した。SCCA-1 の値は SCCA-2 の値と有意に相関していた ($r = 0.510$, $p < 0.001$)。IP および他のタイプの乳頭腫と CRS を鑑別するための ROC 解析の結果、AUC は 0.860、Youden index は 1.75 であった。SCCA-2 値の解析と組み合わせると、検出システムの感度は 0.65、特異度は 0.98 であった。本研究では、SCCA 値と皮膚疾患や肺疾患との強い関連は確認できなかったが、喫煙習慣は IP 患者の SCCA 値に影響を与える可能性があった。以上から、我々は、IP 診断における SCCA-1 値のカットオフ値を 1.8ng/ml とすることを推奨する。SCCA-1 値および SCCA-2 値は、画像診断や病理診断といった従来の IP の診断方法と組み合わせることで、IP の術前診断を強化できることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
---------	---------