

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18731

研究課題名(和文) がん遺伝子シグナル経路の網羅的解析による頭頸部がんの病態解析と新規治療法の開発

研究課題名(英文) Relationship between PI3K-Akt pathway activation and recurrence of early glottic cancer

研究代表者

牧野 琢丸(Makino, Takuma)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：50648706

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：MACC1はHGF receptorをコードする遺伝子METを転写標的とし、PI3K-Akt経路のシグナル伝達に作用し、癌細胞の浸潤・転移に寄与していると考えられる。様々な癌腫においてMACC1遺伝子が予後因子となる報告がみられるが、頭頸部癌での報告はまだない。Bussinkらは、頭頸部癌の放射線抵抗性とPI3K-Akt経路の活性化が関連していると報告している。MACC1陽性例ではPI3K-Akt経路が活性化していると考えられるため、MACC1陽性は放射線抵抗性の危険因子となり得る。我々は早期声門癌においてMACC1が陽性であれば、RT、CRT後に有意に再発を来たしやすきことを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

早期声門癌においてMACC1が陽性であれば、RT、CRT後に有意に再発を来たしやすきことを確認した。MACC1陽性例は放射線抵抗性が高かったことが再発を来しやすき一因ではないかと考えられた。本検討において再発症例はRT単独症例のみでCRT症例では認められなかった。これは化学療法を追加したことで、放射線治療抵抗性があるものの治療強度が上がって根治し得た可能性が考えられた。MACC1陽性の声門癌ではより放射線抵抗性が強いことが推察されるため、治療強度を上げたCRTを行うことで再発を防げる可能性も考えられ、今後のさらなる検討が必要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：The transcriptional target of MACC1 is c-Met, the gene that encodes HGF. MACC1 is involved in the signal transduction of PI3K-Akt pathways. Moreover, the involvement of MACC1 in the inactivation of apoptosis-inducing factors and in cell cycle promotion in malignancies is thought to contribute to cancer infiltration and metastasis. MACC1 has been reported to be an independent indicator of poor prognoses in some kinds of cancer due to disease metastasis or recurrence. However, a relationship between MACC1 and head and neck cancer has not been previously reported.

Johan et al. reported that the radioresistance of head and neck cancers is linked to PI3K-Akt pathway activation. As the PI3K-Akt pathway is assumed to be activated in MACC1-positive patients, we believe that MACC1 expression increase the risk of radioresistance. In the present study, we confirmed that MACC1 expression, in early stage glottic cancers, makes patients significantly more likely to experience recurrence after RT.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：MACC1 recurrence glottic cancer

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2009年にSteinらは大腸癌腫瘍組織中にMACC1遺伝子が発現していることを発見し、さらに大腸癌において再発や無再発生存に関する独立した予後因子であると報告した。MACC1はHGF(Hepatocyte Growth Factor) receptorをコードする遺伝子MET(Mesenchymal-Epithelial Transition factor)を転写標的とし、MAPK(Mitogen-Activated Protein Kinase)やPI3K(Phospho-Inositide 3-Kinase)-Akt経路のシグナル伝達に作用する。そして癌のアポトーシス促進因子の不活化や細胞周期促進へ関与することにより、癌細胞の浸潤・転移に寄与していると考えられている。つまり、MACC1は理論的にはどの癌腫でも予後不良因子となり得る。大腸癌の他に、子宮頸がん、肺腺癌、食道癌等、様々な癌腫においてもMACC1遺伝子が悪性度の指標や予後因子となり得るとする報告がみられるが、頭頸部癌での報告はいまだない。

2. 研究の目的

MACC1は、PI3K/AKTシグナル経路を介してさまざまな悪性腫瘍の病態に関与している。しかし、頭頸部癌とMACC1の関連については報告がない。

声門癌は、放射線治療の感受性が高いことから、早期声門癌は頭頸部癌の中では放射線による根治性が高い、比較的予後が良好な悪性腫瘍とされている。しかし、これらの声門癌のなかにも放射線治療後に局所もしくは頸部リンパ節に再発を来す症例もみられ、その危険因子が何かは定かではない。

早期声門癌におけるMACC1の発現について調べ、放射線治療を主体とした一次治療後の再発とMACC1との関連について検討することにより、MACC1が治療抵抗因子のバイオマーカーとなりうるか検証した。

3. 研究の方法

2008年から2013年の5年間に岡山大学病院耳鼻咽喉・頭頸部外科で治療を行った声門癌T1N0M0、T2N0M0 52例を対象とした。UICCのTNM分類第7版を用いた。声帯病変の評価は喉頭ファイバースコープにて行い、頸部リンパ節転移の評価は頸部超音波検査、頸部CT検査を用いて行った。

実験手法

遡及的なカルテ検索により症例検索を行った。年齢、喫煙歴、飲酒歴、T因子、治療、MACC1を危険因子と考えて検討を行った。統計解析には²検定、生存率はKaplan-Meier法を用いてログランク検定を行い $p < 0.05$ の場合に有意差ありとした。

4. 研究成果

男性は49例、女性は3例であった。平均年齢は67.8歳であり、平均観察期間は54.8ヶ月であった。喫煙は47例(50例中)で陽性であり、飲酒は42例(50例中)で陽性であった。T1症例が19例、T2症例が33例であった。RT単独治療を行ったものが37例(T1症例18例、T2症例19例)、放射線化学療法を行ったものが15例(T1症例1例、T2症例14例)であった。局所再発を来したものが11例(T1症例4例、T2症例7例)、頸部リンパ節再発を来したものが2例(T1症例2例、T2症例0例)であった。全例を表に示す。再発を来した13例のうち9例(69.2%)にてMACC1が陽性であった。内訳は局所再発をきたした11例中7例で、またリンパ節再発をきたした2例中2例でMACC1は陽性となった。

各因子の単変量解析では65歳以下での発症、RT単独治療、MACC1陽性がそれぞれ有意差をもって再発転移の危険因子となった。さらに多変量解析では65歳以下、T2、MACC1陽性が再発転移の危険因子となった。

さらに、RT単独治療を行った37例のみで検討を再度行ったところ、MACC1陽性13例中、9例(69.2%)で再発・転移を認め、単変量解析にて $P=0.0023$ と有意差を認めた。

全例での5年粗生存率は94%で無再発生存率は74.7%であった。MACC1陽性例の5年無再発生存率は42.9%、陰性例では89%であり、2群間に有意差を認めた。($P=0.0003$)

Bussinkらは、頭頸部癌の放射線抵抗性とPI3k-Akt経路の活性化が関連していると報告している。MACC1陽性例ではPI3K-Akt経路が活性化していると考えられるため、MACC1陽性は放射線

抵抗性の危険因子となり得ると考えられる。今回我々は早期声門癌において MACC1 が陽性であれば、RT、CRT 後に有意に再発を来しやすいことを確認した。再発したほとんどの症例は、治療終了後の半年以内に再発が認められており、放射線抵抗性が高かったことが再発した一因ではないかと考えられる。

本検討において再発症例は RT 単独症例のみで CRT 症例では認められなかった。これは化学療法を追加し治療強度を上げたことで、放射線治療抵抗性があるものの根治し得た可能性が考えられる。そこで、RT 単独治療を行った 37 例のみで検討を行った。尚、RT 単独治療を行った症例は全例が T1 症例であった。単変量解析の結果、MACC1 陽性例は有意に再発をきたしやすかった。MACC1 陽性の声門癌ではより放射線抵抗性が強いことが推察されるため、治療強度を上げた CRT を行うことで再発を防げる可能性もあり、今後のさらなる検討が必要と考えられ、現在前向き臨床研究を継続している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Uraguchi Kensuke, Makino Takuma, Kariya Shin, Noda Youhei, Marunaka Hidenori, Doi Akira, Kozakura Kenichi, Takao Soshi, Ando Mizuo	4. 巻 30
2. 論文標題 Candidemia in patients with head and neck cancer: mortality and a novel risk factor	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Supportive Care in Cancer	6. 最初と最後の頁 5921 ~ 5930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00520-022-07010-9	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 Akamatsu Maki, Makino Takuma, Morita Shinya, Noda Yohei, Kariya Shin, Onoda Tomoo, Ando Mizuo, Kimata Yoshihiro, Nishizaki Kazunori, Okano Mitsuhiro, Oka Aiko, Kanai Kengo, Watanabe Yoshihiro, Imanishi Yoriyhisu	4. 巻 12
2. 論文標題 Midline involvement and perineural invasion predict contralateral neck metastasis that affects overall and disease-free survival in locally advanced oral tongue squamous cell carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	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) 10.3389/fonc.2022.1010252	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 Egusa Yuria, Nishimura Midori Filiz, Baba Satoko, Takeuchi Kengo, Makino Takuma, Tachibana Tomoyasu, Nishikori Asami, Fujita Azusa, Yanai Hiroyuki, Sato Yasuharu	4. 巻 11
2. 論文標題 Cytopathological Findings of Secretory Carcinoma of the Salivary Gland and the Diagnostic Utility of Giemsa Staining	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 2284 ~ 2284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics11122284	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 Akisada Naoki, Makino Takuma, Morimoto Kosaku, Sato Asuka, Suruga Yuri, Kajihara Sohei, Uraguchi Kensuke, Omichi Ryotaro, Ando Mizuo	4. 巻 31
2. 論文標題 A case of biliary tract infection during treatment for carcinoma of the external auditory canal	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JOURNAL OF JAPAN SOCIETY FOR HEAD AND NECK SURGERY	6. 最初と最後の頁 301 ~ 305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5106/jjshns.21-005	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 牧野 琢丸	4. 巻 94
2. 論文標題 特集 新たに薬事承認・保険収載された薬剤・医療資材・治療法ガイド 《頭頸部》 セツキシマブサロタロカンナトリウムを用いた頭頸部イルミノックス治療	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	6. 最初と最後の頁 59～64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1411202898	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 Akisada Naoki, Makino Takuma, Monden Nobuya, Sugaya Akiko, Kataoka Yuko, Nakatsuka Mikiya, Ando Mizuo	4. 巻 114
2. 論文標題 Fertility Preservation Therapy Provided for Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Practica Oto-Rhino-Laryngologica	6. 最初と最後の頁 957～962
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5631/jjibirin.114.957	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 Makino Takuma, Tachibana Tomoyasu, Kariya Shin, Matsui Yusuke, Matsuzaki Hidenobu, Fujimoto Shohei, Orita Yoriyhisu, Katsui Kuniaki, Hiraki Takao, Sato Yasuharu, Kanazawa Susumu, Nishizaki Kazunori	4. 巻 47
2. 論文標題 Pathological evaluation of radiotherapy and concomitant intraarterial cisplatin for maxillary sinus cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 881～886
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2020.04.004	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 Gion Yuka, Okano Mitsuhiro, Koyama Takahisa, Oura Tokie, Nishikori Asami, Orita Yoriyhisu, Tachibana Tomoyasu, Marunaka Hidenori, Makino Takuma, Nishizaki Kazunori, Sato Yasuharu	4. 巻 21
2. 論文標題 Clinical Significance of Cytoplasmic IgE-Positive Mast Cells in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1843～1843
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21051843	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 Komatsubara Yasutoshi, Tachibana Tomoyasu, Orita Yoriyhisu, Makino Takuma, Kuroda Kazunori, Naoki Yuto, Kataoka Yuko, Sato Yasuharu, Kariya Shin, Nishizaki Kazunori	4. 巻 140
2. 論文標題 Clinical characteristics of subglottic cancer: emphasis on therapeutic management strategies for stage II subglottic cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Oto-Laryngologica	6. 最初と最後の頁 765 ~ 770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016489.2020.1767303	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 Makino Takuma, Orita Yoriyhisu, Gion Yuka, Tachibana Tomoyasu, Takao Soshi, Marunaka Hidenori, Miki Kentaro, Akisada Naoki, Akagi Yusuke, Yoshino Tadashi, Nishizaki Kazunori, Sato Yasuharu	4. 巻 -
2. 論文標題 MACC1 expression is an indicator of recurrence in early-stage glottic cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyz206	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 Akagi Yusuke, Tachibana Tomoyasu, Orita Yoriyhisu, Gion Yuka, Marunaka Hidenori, Makino Takuma, Miki Kentaro, Akisada Naoki, Yoshino Tadashi, Nishizaki Kazunori, Sato Yasuharu	4. 巻 139
2. 論文標題 KRAS mutations in tongue squamous cell carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Oto-Laryngologica	6. 最初と最後の頁 647 ~ 651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016489.2019.1610574	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 Tachibana Tomoyasu, Orita Yoriyhisu, Gion Yuka, Miki Kentaro, Ikegami Kana, Marunaka Hidenori, Makino Takuma, Akagi Yusuke, Akisada Naoki, Tsumura Munechika, Ito Toshihiro, Yoshino Tadashi, Nishizaki Kazunori, Sato Yasuharu	4. 巻 139
2. 論文標題 Young adult patients with squamous cell carcinoma of the tongue strongly express p16 without human papillomavirus infection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Oto-Laryngologica	6. 最初と最後の頁 80 ~ 84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016489.2018.1541506	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 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 牧野琢丸
2. 発表標題 当科における上顎洞癌治療の検討：RADPLAT後の病理組織学的評価
3. 学会等名 第30回日本頭頸部外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森田慎也
2. 発表標題 悪性末梢神経鞘腫の1例
3. 学会等名 第30回日本頭頸部外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野田洋平
2. 発表標題 Nivolumab投与中に生じたACTH単独欠損症の1例
3. 学会等名 第30回日本頭頸部外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浜崎龍平
2. 発表標題 上咽頭明細胞癌の1例
3. 学会等名 第32回日本口腔・咽頭科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野田洋平
2. 発表標題 上顎に発生したエナメル上皮線維肉腫の1例
3. 学会等名 第43回頭頸部癌学会
4. 発表年 2019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