様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　４ 年　５ 月 １８ 日現在

機関番号：１０１０１
研究種目：若手研究
研究期間：2019～2021
課題番号：１９Ｋ１８９５６

研究課題名（和文）口内環境が頭頸部・食道癌の発生・再発に与える影響の解析

研究課題名（英文）Analysis of the influence of the oral environment on the development and recurrence of head and neck and esophageal cancer

研究代表者
中積　宏之（Nakatsumi, Hiroshi）

北海道大学・医学研究院・客員研究員

研究者番号：５０７３５１５７

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）：近年、口腔内細菌叢が多量のアセトアルデヒドを産生するとの報告がされているが、頭頸部・食道癌の発生および再発におよぼす影響についての検討は十分に行われていない。また、アセトアルデヒドのみならず口腔内細菌による代謝産物の影響についても十分な解析がなされていない現状がある。
本研究は、口腔内細菌叢のメタゲノム解析および口腔内代謝産物のメタボローム解析を用いて頭頸部・食道癌発生および再発に口腔内フローラおよび口腔内代謝産物がもたらす影響を明らかにすることを目的とした。in vivo（ALDH2ノックアウトマウス）モデルおよび臨床の唾液サンプルの検体採取を行い口腔内細菌叢や代謝産物の変化が、確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
頭頸部・食道癌は、同時性および異時性に発生しやすく、飲酒と喫煙が相乗的に多発癌のリスクを高めることが知られている。WHOは「アルコールそのものの発癌性やアルコール代謝産物のアセトアルデヒドが、頭頸部・食道癌の原因となる」と認定しており、分子機序解明に向けた取り組みは急務である。
本研究により、将来的に口腔内細菌叢をターゲットにした新規治療法の開発と頭頸部・食道癌発生、進展および再発阻止に寄与する癌予防医学への貢献が期待される。

研究成果の概要（英文）：The influence of oral microbiota on the development and recurrence of head and neck and esophageal cancer has not been fully investigated. The aim of this study was to elucidate the effects of oral flora and oral metabolites on head and neck and esophageal cancer development and recurrence using metagenomic analysis of oral flora and metabolomics of oral metabolites. samples were collected and changes in oral flora and metabolites were confirmed. This study is expected to contribute to the development of novel therapies targeting the oral microbiota and to cancer prevention medicine that will contribute to the prevention of head and neck and esophageal cancer development, progression, and recurrence in the future.

研究分野：消化器癌

キーワード：アセトアルデヒド　ALDH2　食道癌　頭頸部癌

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

頭頸部・食道癌は、同時性および異時性に発生しやすく、飲酒と喫煙が相乗的に多発癌のリスクを高めることが知られている。WHO は「アルコール飲料そのものの発癌性および、アルデヒド脱水素酵素２型（ALDH2）の働きが弱い人では、アルコール代謝産物のアセトアルデヒドが頭頸部・食道癌の原因となる」と認定しており、分子機序解明に向けた取り組みは必須である。我が国では、この ALDH2 欠損者が約半数に認められ、アルコール摂取に伴うアセトアルデヒドの体内蓄積がおこりやすいことが分かっている。近年、口腔内細菌叢がアセトアルデヒドを産生すると報告されているが、頭頸部・食道癌との関連、実際の口腔内フローラとの詳細な検討や、またアセトアルデヒド以外の口腔内代謝産物の解析やその影響など不明な点が多い。さらに頭頸部・食道癌の発生および再発におよぼす影響についての検討は十分に行われていない現状がある。

２．研究の目的

本研究は、口腔内細菌叢のメタゲノム解析および口腔内代謝産物のメタボローム解析を用いて頭頸部・食道癌発生に口腔内フローラおよび口腔内代謝産物がもたらす影響を明らかにすることを目的とする。さらに、頭頸部・食道癌において同時性および異時性に発生するような患者の口腔内細菌叢や口腔内代謝産物が、１次発癌および２次発癌や３次発癌におよぼす影響を明らかにしたい。

３．研究の方法

（1）*in vivo*（ALDH2ノックアウトマウス）モデルでの検討:

アルコール、アセトアルデヒド、発癌物質を投与したモデルマウスとコントロールマウスを用いて以下の検討を施行する。

①口腔内細菌叢の解析：唾液中DNAを抽出し、細菌16S rRNAのV3 hypervariable regionをPCRにより増幅する。PCR産物を次世代シークエンサーにて解析する。得られたリードを細菌レファレンス配列にマップし、各細菌種の比率を解析する。

②口腔内代謝産物の解析：唾液より代謝産物を精製、抽出し、得られたサンプルをキャピラリー電気泳動-飛行時間型質量分析法（Capillary Electrophoresis Time-of-Flight Mass Spectrometry: CE-TOFMS）にて解析し、各代謝産物の濃度をZスコアに変換し、サンプル間で階層的クラスタリングを行い比較検討する。

③各種マーカーの解析：

【検査項目】

＜細菌側検査＞プロカルシトニン、エンドトキシン

＜末梢血液検査＞WBC、WBC分画　＜生化学検査＞ALT、γ-GT、SCC

＜サイトカイン＞TNFα、TGFβ、IFNγ、IL2R、IL10

＜頭頸部・食道粘膜＞8-OHdG測定によるDNA損傷、4-HNE測定による脂質酸化損傷、CML測定による糖酸化損傷、カルボニル化蛋白測定による蛋白質酸化損傷、ニトロチロシン測定によるNOストレス損傷等による粘膜のダメージを定量的に評価する。

（2）頭頸部・食道癌患者検体での検討:

①口腔内細菌叢の解析

②口腔内代謝産物の解析

③各種マーカーの解析

【検査項目】

＜細菌側検査＞プロカルシトニン、エンドトキシン

＜末梢血液検査＞WBC、WBC分画、 Hb、Plt
＜生化学検査＞AST、ALT、γ-GT、ALP、LDH、BUN、総ビリルビン、直接ビリルビン、ALP、γ-GT、総タンパク、アルブミン、クレアチニン、Na、K、Cl、アミラーゼ、SCC
＜サイトカイン＞TNFα、TGFβ、IFNγ、IL2R、IL10
＜頭頸部・食道粘膜＞8-OHdG測定によるDNA損傷、4-HNE測定による脂質酸化損傷、CML測定による糖酸化損傷、カルボニル化蛋白測定による蛋白質酸化損傷、ニトロチロシン測定によるNOストレス損傷等による粘膜のダメージを定量的評価。
を行い、動物モデルで得られた知見を検証する。

４．研究成果

in vivo（ALDH2ノックアウトマウス）モデル用いて、アルコール、アセトアルデヒド、発癌物質を投与したモデルマウスとコントロールマウスを用いて以下の検討を施行した。
①口腔内細菌叢の解析②口腔内代謝産物の解析③各種マーカーの解析：【検査項目】＜細菌側検査＞プロカルシトニン、エンドトキシン＜末梢血液検査＞WBC、WBC分画　＜生化学検査＞ALT、γ-GT、SCC＜サイトカイン＞TNFα、TGFβ、IFNγ、IL2R、IL10＜頭頸部・食道粘膜＞8-OHdG測定、4-HNE測定、CML測定、カルボニル化蛋白測定、ニトロチロシン測定により粘膜のダメージを定量的に評価した。また、臨床の唾液サンプルの検体採取を行い口腔内細菌叢や代謝産物の変化が、確認された。本研究により、将来的に口腔内細菌叢をターゲットにした新規治療法の開発と頭頸部・食道癌発生、進展および再発阻止に寄与する癌予防医学への貢献が期待される。

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　0件／うちオープンアクセス　0件）

１．著者名 Nakano Shintaro、Komatsu Yoshito、Kawamoto Yasuyuki、Saito Rika、Ito Ken、Nakatsumi Hiroshi、Yuki Satoshi、Sakamoto Naoya	４．巻 99
２．論文標題 Association between the use of antibiotics and efficacy of gemcitabine plus nab-paclitaxel in advanced pancreatic cancer	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Medicine	６．最初と最後の頁 e22250～e22250
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/MD.0000000000022250	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 Nakano Shintaro、Yuki Satoshi、Kawamoto Yasuyuki、Nakatsumi Hiroshi、Ando Takayuki、Kajiura Shinya、Yoshikawa Ayumu、Harada Kazuaki、Hatanaka Kazuteru、Tanimoto Aya、Ishiguro Atsushi、Honda Takuya、Dazai Masayoshi、Sasaki Takahide、Sakamoto Naoya、Komatsu Yoshito	４．巻 25
２．論文標題 Impact of single-heterozygous UGT1A1 on the clinical outcomes of irinotecan monotherapy after fluoropyrimidine and platinum-based combination therapy for gastric cancer: a multicenter retrospective study	５．発行年 2020年
３．雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	６．最初と最後の頁 1800～1806
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10147-020-01720-y	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19件（うち招待講演　0件／うち国際学会　6件）

１．発表者名 佐々木耕、長島一哲、加藤茜、中村赳晶、江上太基、伊藤淳、多谷容子、中積宏之、馬場麗、加藤貴司、木村太一、深沢拓夢、白川智沙斗、小丹枝裕二、三野和宏、川村秀樹
２．発表標題 短期間で0-IIa+IIc型から1型への形態変化をきたした胃癌の1例
３．学会等名 第121回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会
４．発表年 2020年

１．発表者名 澤山初音、馬場麗、加藤茜、中村赳晶、江上太基、長島一哲、伊藤淳、多谷容子、中積宏之、加藤貴司、木村太一
２．発表標題 A型胃炎に胃神経内分泌腫瘍と早期胃癌を同時性に併発した1例
３．学会等名 第121回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会
４．発表年 2020年

１．発表者名 加藤茜、多谷容子、中村赳晶、江上太基、長島一哲、伊藤淳、中積宏之、馬場麗、加藤貴司、三野和宏、大場光信、三橋智子
２．発表標題 胆管プラスチックステント逸脱による十二指腸穿孔の1例
３．学会等名 第121回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会
４．発表年 2020年

１．発表者名 伊藤憲、原田一顕、川本泰之、中積宏之、中野真太郎、斎藤里佳、山村貴洋、結城敏志、小松嘉人、坂本直哉
２．発表標題 消化管間質腫瘍（GIST）におけるレゴラフェニブ治療と骨格筋量の変化に関する検討
３．学会等名 第127回日本消化器病学会北海道支部例会
４．発表年 2020年

１．発表者名 原田一顕、中積宏之、川本泰之、結城敏志、石黒敦、舘山美樹、宮城島拓人、中村路夫、太宰昌佳、奥田博介、畑中一映、天野虎次、小松嘉人
２．発表標題 IRIS/Bev療法時の下痢に対する半夏瀉心湯予防投与の第二相試験:生存期間の解析
３．学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会
４．発表年 2020年

１．発表者名 伊藤憲、結城敏志、中積宏之、安藤孝将、太宰昌佳、畑中一映、宮城島拓人、久居弘幸、石黒敦、植田亮、佐々木尚英、進藤吉明、坂本直哉、坂田優、小松嘉人
２．発表標題 消化器癌の化学療法で味覚異常を発症した症例の多施設共同医師主導前向き観察研究
３．学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会
４．発表年 2020年

１．発表者名 山村貴洋、小松嘉人、結城敏志、川本泰之、原田一顕、中野真太郎、伊藤憲、斎藤里佳、小野耕一、畑中一映、澤田憲太郎、石黒敦、中積宏之、進藤吉明、小野寺馨、大沼啓之、上林実、坂本直哉
２．発表標題 The results of the questionnaire survey of oral steroids for patients with cancer-related fatigue
３．学会等名 第18回日本臨床腫瘍学会学術集会
４．発表年 2021年

１．発表者名 Sawada K, Kawamoto Y, Yuki S, Nakamura M, Muto O, Sogabe S, Shindo Y, Ishiguro A, Sato A, Tsuji Y, Dazai M, Okuda H, Sasaki T, Harada K, Nakano S, Nakatsumi H, Sekiguchi M, Sakata Y, Sakamoto N, Komatsu Y.
２．発表標題 HGCSG1603: a phase 2 trial of ramucirumab plus irinotecan as second-line treatment for advanced gastric cancer.
３．学会等名 第18回日本臨床腫瘍学会学術集会
４．発表年 2021年

１．発表者名 佐々木耕、加藤茜、江上太基、長島一哲、伊藤淳、多谷容子、中積宏之、馬場麗、加藤貴司、木村太一
２．発表標題 内視鏡的に切除した長径30㎜大の十二指腸ブルンネル腺過形成の1例
３．学会等名 第122回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会
４．発表年 2021年

１．発表者名 加藤茜、中積宏之、江上太基、長島一哲、伊藤淳、多谷容子、馬場麗、加藤貴司
２．発表標題 ニボルマブ投与で長期生存している胃癌の1例
３．学会等名 第128回日本消化器病学会北海道支部例会
４．発表年 2021年

１．発表者名 江上太基、加藤貴司、加藤茜、長島一哲、伊藤淳、多谷容子、中積宏之、馬場麗
２．発表標題 下部消化管内視鏡検査の前処置にて不幸な転帰をとった3例
３．学会等名 第122回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会
４．発表年 2021年

１．発表者名 Ando T, Ito K, Yuki S, Saito R, Nakano S, Nakatsumi H, Kawamoto Y, Dazai M, Miyashita K, Hatanaka K, Harada K, Miyagishima T, Hisai H, Ishiguro A, Ueda A, Kato T, Sasaki T, Shindo Y, Yokota I, Takagi R, Sakata Y, Komatsu Y.
２．発表標題 HGCSG1902: multicenter, prospective, observational study for cases with dysgeusia caused by chemotherapy for gastrointestinal cancer.
３．学会等名 ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2020 VIRTUAL（国際学会）
４．発表年 2020年

１．発表者名 Shindo Y, Nakatsumi H, Yuki S, Kawamoto Y, Muto O, Dazai M, Harada K, Kobayashi Y, Sogabe S, Katagiri M, Kotaka M, Nakamura M, Hatanaka K, Ishiguro A, Tsuji Y, Kobayashi T, Tateyama M, Sasaki Y, Sasaki T, Takagi R, Sakata Y, Komatsu Y.
２．発表標題 HGCSG1801: a phase II trial of second-line FOLFIRI plus aflibercept in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) refractory to anti-EGFR antibody.
３．学会等名 ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2020 VIRTUAL.（国際学会）
４．発表年 2020年

１．発表者名 Kazuaki Harada, Nakano S, Saito R, Ito K, Nakatsumi H, Kawamoto Y, Yuki S, Sakamoto N, Komatsu Y.
２．発表標題 Prognostic value of inflammation-based score for pancreatic cancer patients treated with FOLFIRINOX (FFX) or gemcitabine plus nab-paclitaxel (GnP).
３．学会等名 ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2020 VIRTUAL.（国際学会）
４．発表年 2020年

１．発表者名 Yamamura T, Nakano S, Saito R, Ito K, Nakatsumi H, Harada K, Kawamoto Y, Yuki S, Sakamoto N, Komatsu Y.
２．発表標題 Prognostic value of inflammation-based score for pancreatic cancer patients treated with FOLFIRINOX (FFX) or gemcitabine plus nab-paclitaxel (GnP).
３．学会等名 ESMO Asia 2020 Virtual.（国際学会）
４．発表年 2020年

１．発表者名 Kawamoto Y, Yuki S, Sawada K, Nakamura M, Muto O, Sogabe S, Shindo Y, Ishiguro A, Sato A, Tsuji Y, Dazai M, Okuda H, Sasaki T, Harada K, Nakano S, Nakatsumi H, Sekiguchi M, Sakata Y, Sakamoto N, Komatsu Y.
２．発表標題 Results of a phase 2 trial of ramucirumab plus irinotecan as second-line treatment for patients with advanced gastric cancer (HGCSG1603).
３．学会等名 Gastrointestinal Cancers Symposium 2021 Virtual（国際学会）
４．発表年 2021年

１．発表者名 中積 宏之、小松 嘉人、坂本 直哉.
２．発表標題 切除可能胸部食道扁平上皮癌に対する術前補助化学療法+根治切除術および根治的 化学放射線療法の後方視的検討.
３．学会等名 第105回日本消化器病学会総会.
４．発表年 2019年

１．発表者名 Nakatsumi H, Komatsu Y, Saito R, Ito K, Nakano S, Kawamoto Y, Yuki S, Sakamoto N.
２．発表標題 Retrospective analysis of the efficacy and safety of regorafenib in patients with advanced GIST.
３．学会等名 The ESMO 21st World Congress on Gastrointestinal Cancer.（国際学会）
４．発表年 2019年

１．発表者名 Nakatsumi H, Komatsu Y, Saito R, Ito K, Nakano S, Kawamoto Y, Yuki S, Sakamoto N.
２．発表標題 Retrospective analysis of the efficacy and safety of regorafenib in patients with advanced GIST.
３．学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会.
４．発表年 2019年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

北海道大学大学院医学研究院消化器内科学教室ホームページ http://halo.med.hokudai.ac.jp/ 北海道大学大学院医学研究院内科学分野消化器内科学教室 https://halo.med.hokudai.ac.jp/

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