

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K19171

研究課題名(和文) 内臓脂肪型肥満発症経路が関与する抗癌剤耐性機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanism of chemotherapy resistance relating the obese signaling pathway

研究代表者

喜名 美香 (Kina, Mika)

群馬大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：80578914

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)：抗癌剤耐性は癌の進展過程の一つである。肥満と抗癌剤感受性との関連を調査する目的で、口腔癌患者40名に対する後ろ向き研究を行った。その結果、低中分化型腫瘍患者で高分化型の患者と比して有意に腫瘍が消失する割合が増加していた。BMIと組織学的分化度との相関を検討したところ、BMIが29以上の男性患者で低中分化型の割合が有意に高くなっていた。サイトカインの発現量をTCGAを用いて検討したところ、IL-6の発現量は低中分化型で高分化型と比して有意に高値を示した。

本研究は、肥満が口腔癌の発症に関与する経路を提示しており、将来的には術前化学療法などの患者選択において、有用な知見を与えると考えている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究成果の社会的意義は、口腔扁平上皮癌患者が、内臓脂肪型肥満であるかそうでないかという、簡便な基準で術前の抗癌剤治療を施行するかしないかの判断材料となりうる可能性があることである。

研究成果の概要(英文)：Chemotherapy resistance is a major cause of cancer progression. To investigate the association between obesity and chemotherapy sensitivity in oral squamous cell carcinoma (OSCC), here we performed retrospective analysis in 40 patients with OSCC. We detected significantly higher frequency of pathological complete response in poorly or moderately differentiated cases than in well differentiated cases ( $P < 0.05$ ). Association analyses comparing the BMI with histological differentiation revealed that OSCC of male patients with  $\geq 29$  BMI has significantly higher rate of poorly or moderately differentiation than those of patients with BMI  $< 29$ . Cytokine expression analysis using TCGA (The Cancer Genome Atlas) indicated IL-6 is significantly enriched in poorly or moderately differentiated Head and Neck SCC. This study expands understanding of the involvement of obesity in OSCC pathogenesis and presents insights that have the potential to utilize BMI as patients screening for neoadjuvant chemotherapy.

研究分野：口腔外科学

キーワード：内臓脂肪型肥満 口腔癌 組織学的分化度 BMI

## 1. 研究開始当初の背景

癌の確立した危険因子のひとつに内臓肥満があることが注目されている。研究代表者は、過去に、マウスにおいて緑葉野菜に多く含まれている nitrate (硝酸塩) が長期に不足すると、内臓肥満および糖代謝異常を生じ、さらに一部のマウスにおいて悪性腫瘍(悪性リンパ腫)を発症し死亡することを報告した。そこで、悪性腫瘍の発症に内臓脂肪型肥満が関連しているのではないかと着想し、内臓脂肪型肥満の患者と、そうでない患者では、抗癌剤感受性に違いが出るのではないかと推察した。内臓肥満が口腔癌の発症に、どのような形で関与しているのか、内臓肥満患者は抗がん剤感受性に違いがあるのかを Body Mass Index (以下 BMI)をもとに検討した。

## 2. 研究の目的

内臓脂肪型肥満の患者と、そうでない患者では、抗癌剤感受性に違いが出るのではないかと推察している。そこで、本研究では、内臓脂肪型肥満発症経路が関与する抗癌剤耐性機構を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究では、2008年から2013年に琉球大学医学部附属病院歯科口腔外科を受診した口腔癌患者で、口腔癌の手術前に bleomycin と TS-1 による化学療法が施行された口腔扁平上皮癌患者 40名の抗腫瘍効果を検討した。

また、群馬大学医学部附属病院 歯科口腔・顎顔面外科を2009年以降に受診した口腔癌患者について、肥満の影響を最も受ける口腔癌のタイプを、口腔癌患者の BMI を元に調査した。さらに、TCGA (The Cancer Genome Atlas) を用いて、口腔癌のタイプによって腫瘍特異的に活性化しているシグナルの解析を行った。

## 4. 研究成果

琉球大学医学部附属病院歯科口腔外科を受診した口腔癌患者について、口腔癌の手術前に bleomycin と TS-1 による化学療法が施行された口腔扁平上皮癌患者 40名の抗腫瘍効果を検討した。

その結果、化学療法後、低中分化型腫瘍の75%で腫瘍が完全に消失していたものの、高分化型腫瘍では完全に消失を認めたケースは36%にとどまっていた ( $P < 0.05$ 、表1、次ページ)。

表 1 High frequency of pathological complete response (pCR) of poorly or moderately differentiated OSCCs as compared with well-differentiated OSCCs.

Variable	Patients with pCR (N = 19)	P-value
Study group - no./total no. (%)		
Age - no./total no. (%)		0.52
≥60	8/20 (40)	
<60	11/20 (55)	
Sex - no./total no. (%)		0.74
Male	10/23 (43)	
Female	9/17 (53)	
Pathological differentiation - no./total no. (%)		0.03
Well	10/28 (36)	
Poorly or moderately	9/12 (75)	
T-stage - no./total no. (%)		0.74
T1	11/25 (44)	
T2	8/15 (53)	

さらに、Genomics of Drug Sensitivity in Cancer (GDSC) を用いて、in vivo における頭頸部扁平上皮癌細胞株の抗がん剤感受性と各細胞株の組織学的分化度との間の相関関係の有無を検証したところ、相関関係は無いことが判明した。このことより、in vivo における抗癌剤感受性は、癌細胞そのものの抗癌剤感受性だけではなく、腫瘍微小環境が影響していることが示唆された。一連の結果は、European Journal of Pharmacology 誌に報告した (Kina.S *et al.* <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175611>)。

群馬大学医学部附属病院 歯科口腔・顎顔面外科を 2009 年以降に受診した口腔癌患者のうち、男性の口腔扁平上皮癌 (OSCC) 患者において BMI が 29 (kg/m<sup>2</sup>、以下省略) を超える患者集団においては、BMI が 29 未満の患者と比較して低中分化型腫瘍の割合が有意に高くなっていった (18% → 75%、表 2)。

	低中分化型	高分化型	P 値
BMI < 19 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	3 (15.8)	16 (84.2)	<0.01
BMI 19-28.9 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	27 (18.2)	121 (82.8)	
BMI ≥ 29 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	6 (75.0)	2 (25.0)	

また、IL-6 は OSCC において、男性でのみ予後不良因子とされており、女性では予後とは無関係であることが明らかになっている (Chen CJ, *et al.* PLoS One. 2012.)。

公開データベース、TCGA を用いた解析より、IL-6 は高分化型扁平上皮癌と比較し低中分化型扁平上皮癌で高発現していることを確認した (図 1)。さらに、高分化型腫瘍特異的にアディポカイン LCN2 の高発現を認めた。このような傾向は、男性患者において観察され、女性患者では観察されなかった。

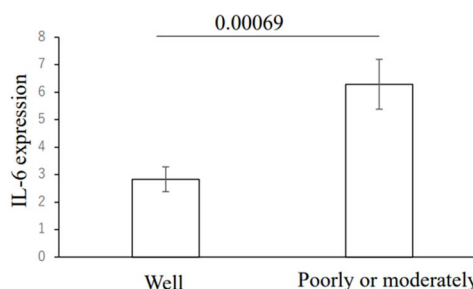


図 1 OSCC 患者の低中分化型で組織中の IL-6 が高値

このことから、抗がん剤感受性の指標となる腫瘍の分化度と内臓脂肪型肥満との間には、当初の仮説「内臓脂肪型肥満発症経路は、抗がん剤耐性を促す」とは反対の現象、「内臓脂肪型肥満は、抗がん剤感受性良好な低中分化型腫瘍の発症に関与している」ことが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kina Shinichiro, Kawabata-Iwakawa Reika, Miyamoto Sho, Kato Tomoki, Kina-Tanada Mika, Arasaki Akira	4. 巻 945
2. 論文標題 EphA4 signaling is involved in the phenotype of well-differentiated oral squamous cell carcinoma with decreased tumor immunity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 175611 ~ 175611
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejphar.2023.175611	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 喜名振一郎、仁村文和、金城貴夫、砂川奈穂、喜名美香、新崎章、仲宗根敏幸
2. 発表標題 早期舌扁平上皮癌患者に対してUFT およびS-1 を投与した術前化学療法
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会 福岡国際会議場
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
---------	---------