

機関番号：37104

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008年度～2010年度

課題番号：20791237

研究課題名 (和文) 喉頭癌における YB-1 発現が浸潤／転移、抗がん剤耐性に及ぼす影響

研究課題名 (英文) How YB-1 expression of laryngeal carcinoma influence infiltration, metastasis and resistance for antineoplastic?

研究代表者 三橋 拓之

(MIHASHI HIROYUKI)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：10441643

研究成果の概要 (和文)：YB-1 の核内発現は喉頭癌において浸潤や転移とは関連が見られず、予後因子のマーカーにもならなかった。しかし唾液腺癌においては YB-1 の核内発現は高悪性腫瘍である唾液導管癌に多く発現し、増殖因子である HER2 やホルモンレセプターの発現とも関連した。また YB-1 の核内発現がリンパ節、遠隔転移と関連して、YB-1 の核内発現群が非発現群よりも予後不良であった。よって YB-1 の発現が唾液腺癌において増殖や転移に影響を及ぼすバイオマーカーであり、分子標的治療のターゲットになりうると思われる。

研究成果の概要 (英文)：In the laryngeal cancer, YB-1 expression in the nuclear was not prognostic marker and correlative to infiltration and metastasis. But in the salivary gland cancer, YB-1 expression in the nuclear was found in salivary duct carcinoma much more and correlated with lymph node metastasis, distant metastasis, HER2 and hormone receptor. The group of YB-1 expression in the nuclear was worse prognosis than the group of no expression. So we thought YB-1 expression in the salivary gland cancer is the biomarker which influence to tumor proliferation and metastasis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	700000	210000	910000
2009年度	600000	180000	780000
2010年度	500000	150000	650000
年度			
年度			
総計	1800000	540000	2340000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学

キーワード：耳鼻咽喉科学

1. 研究開始当初の背景

Y ボックス結合蛋白 (YB-1) は転写因子としての機能のみでなく、細胞増殖や DNA 修復にも関与する蛋白である。肺癌研究では、非小細胞癌の YB-1 核発現は腫瘍径、リンパ節転移あるいは臨床進行期との関連が報告され、予後因子や分子標的のマーカーとして注目されている蛋白である。YB-1 を標的分子とした研究報告は、徐々に増えつつあるが、耳鼻科領域における YB-1 に関する研究成果

の報告はなく、これらの分子標的のメカニズムを解明することは、頭頸部癌患者の治療上、非常に重要と考えている。

2. 研究の目的

唾液腺癌は症例数が少なく、組織型が多彩な癌である。そのために病理診断が困難なことも多い。また組織型によって予後が良いものと悪いものがあるが、その増殖、転移のメカニズムは不明であり、新たなバイオマーカー

も報告されていない。我々は唾液腺癌の治療成績の向上のためにその増殖や転移のメカニズムを解明しようと近年特に話題となっている YB-1 を標的分子として研究対象に選んだ。

- (1), YB-1 が組織型に特異的に発現するか。
- (2), YB-1 の発現が増殖因子である EGFR や HER2、ホルモンレセプターであるアンドロゲンレセプター (AR) やエストロゲンレセプター (ER)、プロゲステロンレセプター (PgR) と関連するか。
- (3), YB-1 の発現がリンパ節転移や遠隔転移、腫瘍の大きさと関連するか。
- (4), YB-1 の発現が予後因子となりうるか。

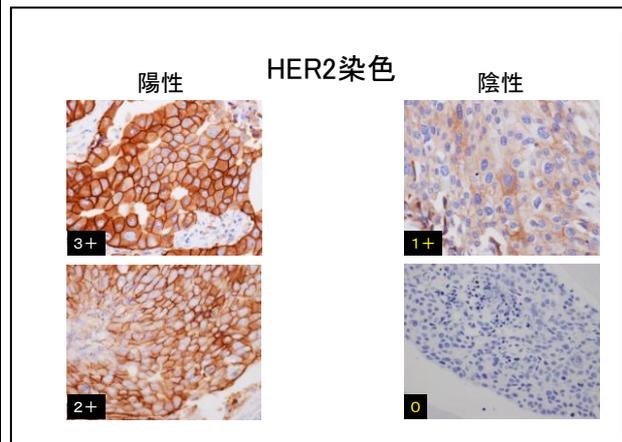
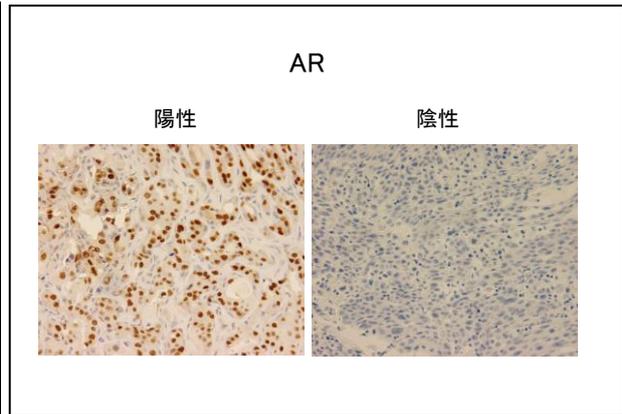
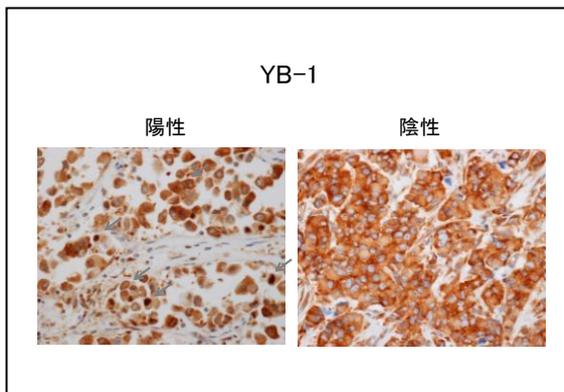
3. 研究の方法

(1), 免疫組織化学

摘出標本を 10% 中性ホルマリンで固定後、パラフィン包埋したブロックを検体として用いた。この検体から 4 μm の病理組織切片を作成し、これを脱パラフィン後、100 度のクエン酸緩衝液で 10 分間加熱した。染色は自動免疫染色装置 (VENTANA BENCHMARK® XT) を用いた。一時抗体として Androgen Receptor (AR) (Dako Cytomation)、HER2 (VENTANA 4B5)、YB-1 (original)、ER、Progesteron receptor (PgR)、Epidermal growth factor receptor (EGFR) を使用した。

(2), 判定

YB-1、AR、ER、PgR は核が褐色に染色されたものを染色細胞とした。YB-1 は染色細胞が腫瘍細胞中 5% 以上認めたものを陽性、未満を陰性とした。AR は 15% 以上を陽性、未満を陰性とした。ER と PgR は染色細胞を認めた場合に陽性とした。EGFR と HER2 は細胞膜が褐色に染色されたものを染色細胞とした。判定は 4 段階に分類した。全く染色されないか腫瘍細胞の 10% 未満にしか染色細胞が見られない場合を 0、腫瘍細胞の 10% 以上に弱く染色される染色細胞を認めた場合に 1、腫瘍細胞の 10% 以上に中程度に染色される染色細胞を認めた場合に 2、腫瘍細胞の 10% 以上に強く完全な染色される染色細胞を認めた場合に 3 とした。そして 0 と 1 を陰性 2 と 3 を陽性と判定した。



(3), 統計学的解析方法

病理組織型別に AR、EGFR、HER2、YB-1、ER、PgR の発現率を算定した。YB-1 と AR、EGFR、HER2 の関連、抗体と TNM 分類との関連は Fisher の正確検定を用いた。YB-1、HER2、AR、EGFR 別の粗生存率と無病生存率は Kaplan-Meier 法で算出し、有意差検定は log-rank test を用いた。P 値 < 0.05 を有意とした。また他因子影響を除外して純粋な予後因子としての有用性とその程度をみるために Cox-Hazard モデルを用いて多変量解析を行い、生命危険率を計算して予後因子について検討した。

4. 研究成果

(1), 組織型別の AR、EGFR、HER2、YB-1、ER、PgR の陽性率

AR、EGFR、HER2、YB-1 それぞれの陽性群と陰性群を図 1 に示す。AR は 35 例 (53%) が陽性であった。そのほとんどが唾液導管癌 (13/15 例) と多形線腫由来癌 (20/26 例) であった。EGFR は 40 例 (60%) が陽性であった。その中でも粘表皮癌の陽性率が 90%

(20/22 例) と高く、腺癌 NOS が 66.7% (2/3 例)、唾液導管癌が 46.7% (7/15 例)、多形線腫由来癌が 42.3% (11/26 例) といずれも約半数以上が陽性となっていた。HER2 は 19 例 (28%) が陽性であった。唾液導管癌 (5/15

例)と多形線腫由来癌(14/26例)のみ陽性であった。YB-1は32例(48%)が陽性であった。その中で多形線腫由来癌の73%

(19/26例)、唾液導管癌の60%(9/15例)、腺癌NOSの66%(2/3例)が陽性であった。ERとPgRは全ての症例で陰性であった。

(2)、YB-1とAR、EGFR、HER2の関連

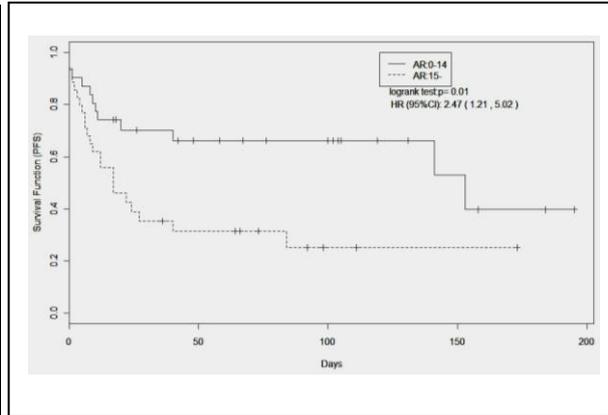
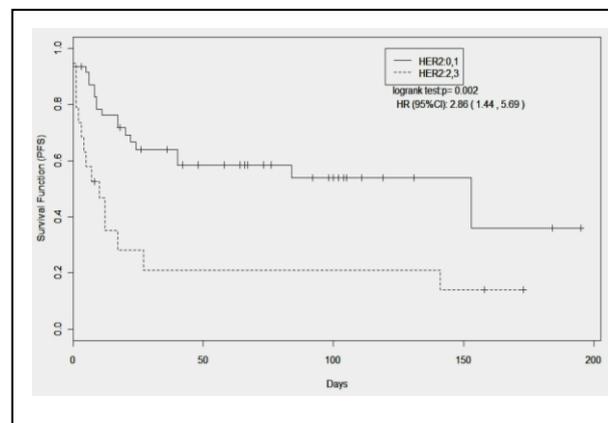
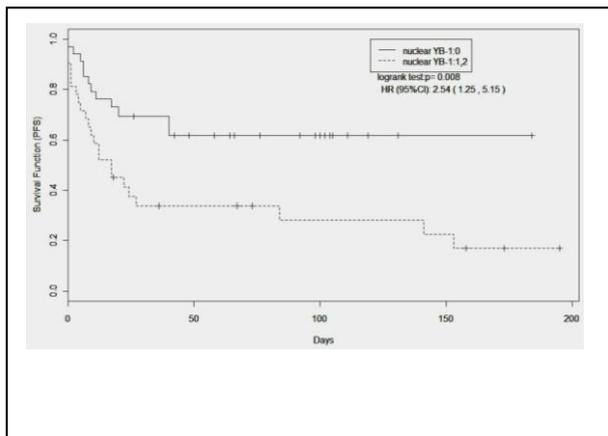
YB-1の発現はHER2に明らかな関連が見られた($p < 0.001$)が、AR($p = 0.0537$)とEGFR($p = 0.3141$)に関連は見られなかった。

(3)、AR、EGFR、HER2、YB-1とTNM分類との関連

YB-1の発現はリンパ節転移($p = 0.001$)と遠隔転移($p = 0.0204$)に関連が見られた。HER2の発現は遠隔転移($p = 0.0429$)に関連が見られた。AR、EGFRはTNM分類と関連が見られなかった。

(4)、AR、EGFR、HER2、YB-1と予後との関連
HER2、YB-1の発現群は粗生存率と無病生存率共に非発現群と比較して予後不良であった($p < 0.05$)。AR陽性群は無病生存率で陰性群と比較して予後不良であった

($p = 0.01$)。EGFRは予後と関連が見られなかった。



(5)、多変量解析による予後因子の算定
性別、年齢、組織型を含めて多変量解析を行った結果を表4に示す。性別、年齢を調整した場合、YB-1とHER2はハザード比が2倍以上であり粗生存率と無病生存率共に予後因子であったが、組織型を調整した場合、有意差が無くなり独立した予後因子ではなくなった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 1件)

三橋 拓之、唾液腺癌における YB-1 発現は予後因子となりうるか、日本口腔咽頭科学会、2010年9月16日、東京

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況(計◇件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者 三橋 拓之
(MIHASHI HIROYUKI)

久留米大学・医学部・助教
研究者番号：10441643

(2) 研究分担者
()

研究者番号：

(3) 連携研究者
()

研究者番号：