

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：72602

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K18491

研究課題名(和文)若年発症舌がんに対する臨床的特徴と遺伝学的背景に関する検討

研究課題名(英文)Clinical features and genetic background for young onset tongue cancer

研究代表者

大本 晃弘(OHMOTO, Akihiro)

公益財団法人がん研究会・有明病院 総合腫瘍科・医員

研究者番号：50751632

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：40歳未満で発症した舌がん患者107例を抽出し、臨床的特徴ならびに予後に関する解析を行った。106例が治癒を目指した切除を受け、そのうち33例(31%)が再発をきたした(局所再発：25例、遠隔再発：8例)。次に再発をきたした16例に関して、初発時・再発時の腫瘍組織ペア検体を用いてDNA抽出を行い、次世代シーケンス解析(全エクソーム解析)を行った。16例のうち11例においては、初発、再発のいずれかの標本でTP53をはじめとしたドライバー遺伝子における変異が同定された。7例においてはペア検体で同一の遺伝子変異が検出された。5例では初発時のドライバー変異の消失、再発時の新たな変異の獲得を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

舌がんの一部は喫煙歴がなくヒトパピローマウイルス非感染の若年者に発症し、他の頭頸部がんとは異なる特異的な生物学的特徴をもつ集団である可能性が示唆されている。これまでの若年発症舌がんを対象にしたゲノム解析では、非若年舌がんと同様の遺伝学的背景をもつことが報告されている。その一方で、若年発症舌がんの再発に関連する遺伝子異常についてはこれまで明らかとなっていない。初発時・再発時の腫瘍組織ペア検体を用いた本ゲノム解析は、将来的な若年発症舌がんの再発メカニズムの全体像を明らかにする上で、また再発腫瘍に対する新規治療開発の上で重要な知見となると考える。

研究成果の概要(英文)：We analyzed 107 patients who were diagnosed with squamous cell carcinoma of the tongue at the age under 40 years. Thirty-three of 106 patients (31%) who underwent curative surgery experienced clinical relapse (25 with localized relapse and 8 with metastatic relapse). Sixteen initial/relapsed paired samples suitable for NGS were available. Eleven of the 16 cases harbored any mutation in either initial or relapsed specimen. Any concordant mutation was detected in 7 pairs, and discordant mutation was found in 5 pairs. Our analysis suggested considerable frequency of clonal shift in driver genes in relation to clinical relapse. These information would provide an important clue in elucidating molecular mechanisms of relapse.

研究分野：腫瘍内科

キーワード：若年発症舌がん 再発メカニズム TP53変異 次世代シーケンス解析

1. 研究開始当初の背景

頭頸部扁平上皮癌の主要なリスクファクターとして喫煙、過剰な飲酒習慣、ヒトパピローマウイルス感染が知られている。加えて若年発症例では、一部で Fanconi 貧血などの遺伝性疾患との関連が指摘されている。頭頸部扁平上皮癌の 5%程度を若年発症例が占めるとの報告がある。こうした若年例における非若年例と比較した予後については研究によりばらつきがあり、結果の一致をみていない。そうした中で Hilly らの報告では、30 歳未満の発症例では 60 歳以上の高齢発症例と比較し遠隔再発の頻度が高く、再発例の予後は不良であった¹⁾。

45 歳未満で発症した舌癌を対象にして非若年例と比較したゲノム解析によると、*FAT1*、*PIK3CA* 変異の頻度は低く (7% vs. 26%) (3% vs. 15%)、他方 *TP53* 変異の頻度については高い傾向にあった (93% vs. 76%)²⁾。また 50 歳未満の発症例を対象とした他の解析においては、7 種のドライバー遺伝子 (*TP53*, *CDKN2A*, *CASP8*, *NOTCH1*, *FAT1*, *ATXN1*, *CDC42EP1*) が同定され、非同義変異は非若年例と比較し少なかった³⁾。こうした知見が得られる中で、若年例の再発に関連する分子遺伝学的な背景はいまだ世界的にも明らかとなっていない。

2. 研究の目的

初めにカルテ情報を収集することで、若年発症舌癌の臨床的特徴を明らかにする。その上で再発をきたした症例について、初発時・再発時腫瘍検体の全エクソーム解析を行い、両者の遺伝子変異の結果を比較する。再発に関連した分子遺伝学的なイベントに関する知見を得ることを本研究の目標とする。

3. 研究の方法

当施設で過去 15 年間に 40 歳未満で舌の扁平上皮癌と診断された 107 例を若年舌癌と定義し、解析の対象とした。年齢、性別、喫煙歴、飲酒歴、がんの既往歴ならびに家族歴、臨床病期、治療内容に関するカルテ情報を収集した。加えて腫瘍の分化度に関する情報を病理報告書の記載を元に収集した。予後については全症例で生存期間と治癒的切除が行われた症例は術後の無再発生存期間を解析した。対照コホートとして過去 5 年間に 40 歳以上で診断された舌の扁平上皮癌 251 例を使用した。生存曲線はカプランマイヤー法により作成し、生存期間、無再発生存期間に関する単変量、多変量解析は Cox 比例ハザードモデルを用いた。またカテゴリー変数の群間比較には Fisher 検定を使用した。

次に臨床的に再発をきたした症例に対して、初発時と再発時のホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 標本から DNA 抽出を行い、ライブラリー作成を行った。腫瘍細胞の比率が 20%以上で切片のサイズが 100 mm² 以上を満たす検体から DNA 抽出を行った。エクソーム領域のキャプチャは SureSelectXT Human All Exon V6 Kit (Agilent) を用いて行い、全エクソーム解析は NovaSeq 6000 system (Illumina) を使用した。得られたゲノムデータの解析には DRAGEN を使用し、正常・腫瘍組織のペア解析を行った。ペア解析に必要な正常組織として、腫瘍細胞の浸潤のないリンパ節標本が使用された。本研究では腫瘍の体細胞変異解析のみを行い、正常組織を用いた生殖細胞系列変異解析は施行しなかった。一連の研究はがん研究会の研究倫理審査の認可を経て行われた。

4. 研究成果

患者の年齢分布は 20-29 歳が 33 例、30-39 歳が 74 例であった。臨床病期は限局期例が 64%を占め、病理組織型では高分化例の比率が 75%であった。非若年群との比較では、がんの家族歴、第 1 度近親者のがんの家族歴、ならびに 1 日 20 本以上の喫煙者の頻度は若年発症群で有意に低かった。全 107 例の 3 年生存率は 80%であり、治癒的切除が施行された 106 例における 3 年無増悪生存率は 71%であった。33 例で再発が確認された (局所再発 25 例、遠隔再発 8 例)。

再発例のうち 16 例 (局所再発 14 例、遠隔再発 2 例) についてゲノム解析に適した検体が存在し、初発腫瘍、再発腫瘍、正常リンパ節を用いたペア解析が施行された。フィルタリング処理の結果、*TP53* をはじめとした 8 遺伝子が highly significant もしくは significant mutated genes として同定された。11 例 (69%) において初発もしくは再発のいずれかの腫瘍から上記の遺伝子変異が検出された。初発、再発腫瘍で同一の遺伝子変異が検出された症例は 7 例 (5 例は *TP53* 変異) であり、5 例では初発時に検出された変異の消失、もしくは再発時に新たな変異の獲得を認めた。*TP53* については、初発時と比較し再発時に変異の消失、新たな変異を認める症例は 2 例のみであった。再発時における遺伝子変異のパターンの変化 (concordant mutation もしくは discordant mutation の有無) と生存期間については、明らかな関連は見出されなかった。

本研究により再発の過程で変異クローンの変化が一定の頻度で起こることが示唆された。同時に *TP53* 変異のパターンは半数以上の症例において初発・再発検体で同様であり、本疾患の発症メカニズムにおいて重要な役割を担っていることが再認識された。本解析は、将来的な若年発症舌がんの再発メカニズムの全体像を明らかにする上で、また再発腫瘍に対する新規治療開発の上で重要な知見となると考える。現在得られたゲノムデータの更なる検証を行っているところである。

< 引用文献 >

1. Oral Oncol 2013; 49: 987-990.
2. Clin Cancer Res 2014; 20: 3842-3848.
3. Cancer 2021; 127: 544-553.

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
---------	---------