

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 9 月 3 日現在

機関番号：83901

研究種目：若手研究（B）

研究期間：平成 21 年度～平成 23 年度

課題番号：21791660

研究課題名（和文）頭頸部癌における抗癌剤感受性と癌幹細胞の治療法開発

研究課題名（英文）Cure development of anticancer agent sensitivity and the cancer stem cell in head and neck cancer

研究代表者

鈴木 秀典（HIDENORI SUZUKI）

愛知県がんセンター 研究所 腫瘍病理学部 研究員

研究者番号：70470169

研究成果の概要（和文）：口腔扁平上皮癌において根治手術治療前の FDG-PET で計測される SUVmax は、腫瘍の厚みや浸潤の深さと密接に関連した。SUVmax12 以上の腫瘍を有する患者群では、SUVmax が 12 未満の腫瘍を有する患者群と比べて、より短い 3 年の粗生存率や、より大きい腫瘍の厚みや浸潤の深さ、さらにより高い平均 Bcl-2 濃度を有することを示した。SUVmax は、患者の予後を予測する目的で非侵襲的かつ有用な因子である事を本研究で示した。

研究成果の概要（英文）：In oral squamous cell carcinoma, SUVmax was related with tumor thickness and depth of invasion. Tumors with SUVmax ≥ 12 showed shorter 3-year overall survival, greater tumor thickness and depth of invasion, and higher average Bcl-2 intensity. SUVmax is non-invasive and useful parameter for predicting patients' prognosis.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 21 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
平成 22 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
平成 23 年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学、耳鼻咽喉科学

キーワード：頭頸部外科学

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌の過不足の無い治療には、正確な病期診断と質的診断が必要である。この課題に対して今まで、FDG-PET による口腔癌の原発腫瘍の糖代謝集積値である SUVmax の高い群が生命予後不良であり治療抵抗性であることを証明してきた。糖代謝抗進と治療抵抗性のメカニズムの詳細な検討や、治療抵抗性症例に対する新たな知慮法開発を研究する必要がある。この研究に、癌幹細胞治療をターゲットとして治療法開発する着想を得た。

2. 研究の目的

頭頸部癌における糖代謝抗進と治療抵

抗性のメカニズムの詳細な検討と治療抵抗症例に対する新たな治療法開発を本研究の目的とした。

3. 研究の方法

愛知県がんセンターと名古屋大学医学部付属病院の倫理委員会の承認を得た上で、FDG-PET や FDG-PET/CT による FDG 集積と頭頸部癌の生命予後との関連を臨床学的な側面から癌の治療抵抗性を主に分析した。

さらに、前記各倫理委員会の承認を得た上で、根治手術時の切除検体の病理学的や生物学的予後因子との FDG 集積との関連を詳細に研究した。

4. 研究成果

愛知県がんセンター中央病院頭頸部外科にて初回根治手術が施行された口腔扁平上皮がん 23 例について検討した。これらの全症例は、治療前 1 ヶ月以内に名古屋放射線診断クリニックにて FDG-PET を施行され、糖尿病の無い症例であった。FDG-PET による原発腫瘍の糖代謝集積値を代表的な半定量的値である SUVmax にて算出した。また病理学因子は、原発切除検体よりの H&E 染色から、口腔扁平上皮癌の浸潤の最深部に相当する部位から腫瘍の厚み (Tumor thickness) や浸潤の深さ (depth of invasion) を計測した。(1)

さらに生物学的因子として原発腫瘍の切除標本をこれまでに口腔扁平上皮癌と生命予後を関連があると報告のある Glut-1、E-cadherin、 β -catenin、VEGF、VEGF-C、Bcl-2 の各抗体にて免疫染色し、その濃度を計測した。(2)

各因子を粗生存率さらに各因子同士の関連について Stat view 解析ソフトを用いて統計学的に解析した。

まず FDG-PET にて SUVmax12 以上の群 18 例の 3 年粗生存率が 94.4% であり、SUVmax12 未満の群 5 例の 3 年粗生存率が 40.0% であった。SUVmax12 以上の群が生命予後不良であることを FDG-PET 施行日を算出開始日とし Kaplan-Meier 法にて生存率を計算しログランク検定にて有意に関連がある知見を得た。(3)

次に SUVmax とまず生命予後治療抵抗性を予測しうる病理学的である腫瘍の厚みや浸潤の深さと単回帰曲線解析にて密接に関連がある知見を得た。(4)

さらに、生物学的所見であり治療抵抗性となる性質を有する抗アポトーシスマーカーの Bcl-2 の濃度が SUVmax12 以上の症例群の平均が 47.3%、SUVmax12 未満の症例群が 31.8% であった。口腔扁平上皮癌の原発腫瘍の SUVmax と Bcl-2 発現が統計学的に有意に関連する知見を t 検定にて明らかにした。また SUVmax と臨床学的 N 因子や Tumor thickness さらに depth of invasion とも密接に関連のあることを明らかにした。(5)

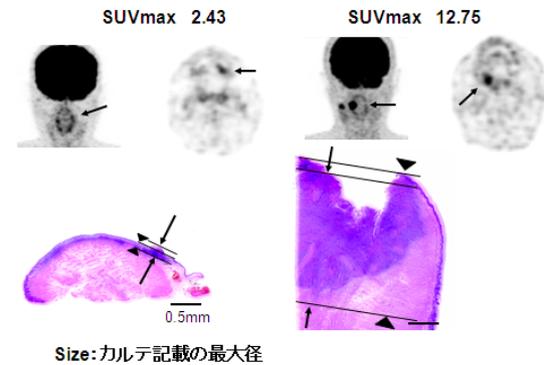
FDG-PET による糖代謝集積値である SUVmax と密接に関連すると知見のえた原発口腔癌の病理学的因子である tumor thickness や depth of invasion さらに生物学的因子である Bcl-2 濃度が生存と密接に関連することを明らかにし、FDG-PET により算出される SUVmax が生命予後と関連の深い病理学的因子や生物学的因子にかわりうる可能性を報告した。(6) (7) に Bcl-2 濃度の代表的な免疫染色の弱拡大と強拡大鏡検像を示した。これらの研究成果を報告して

きた。

さらに胃癌における治療抵抗性についても報告した。

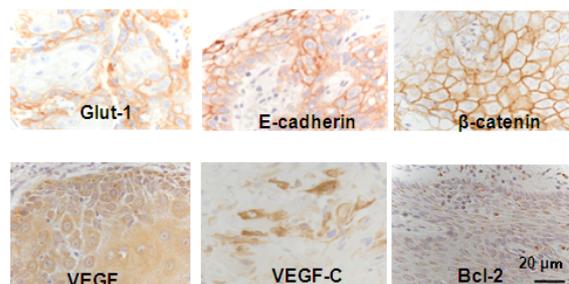
(1)

SUVmax, tumor thickness (←), and depth of invasion (↙), size



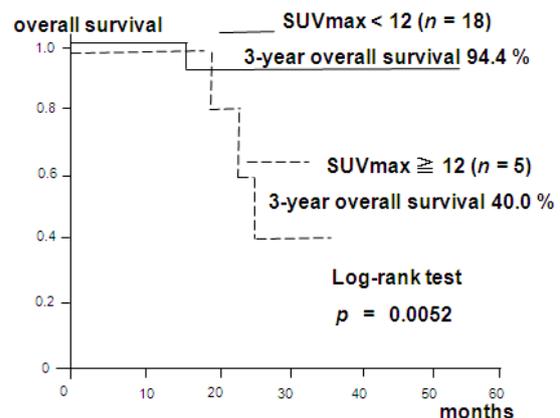
(2)

免疫染色

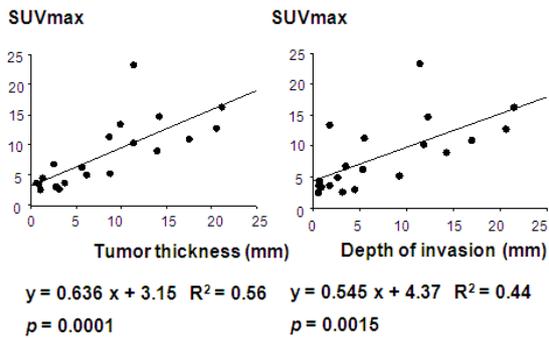


Scoring: according to the report Katayama et al. (2004 Clin Cancer Res) with minor modification, intensity of stained cancer was densitometrically measured.

(3)



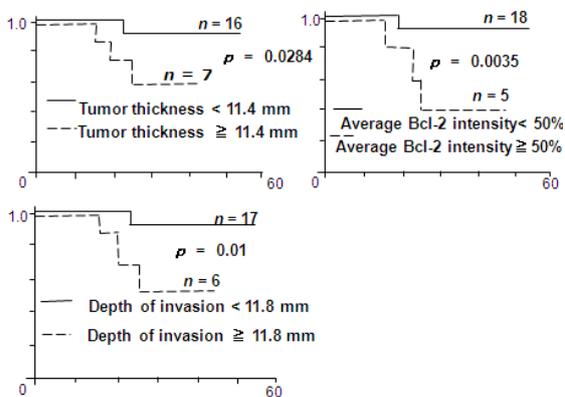
(4)



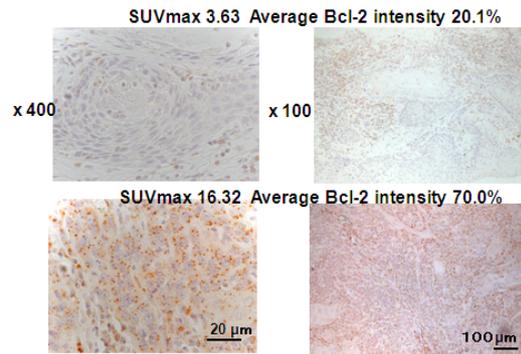
(5)

	SUVmax \geq 12	SUVmax < 12	
N0	2	18	
N1-2	3	0	$p < 0.01$
Tumor thickness (mm)	15.2 ± 4.9	5.1 ± 5.0	$p < 0.01$
Depth of invasion (mm)	13.5 ± 8.0	4.7 ± 5.0	$p < 0.01$
Average Bcl-2 intensity (%)	47.3 ± 19.0	31.8 ± 13.4	$p < 0.05$

(6)



(7)



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 2件)

① Suzuki H, Fukuyama R, Hasegawa Y, Tamaki T, Nishio M, Nakashima T, Tatematsu M. Oral Oncol. 査読有り、45(10) : 891 - 897 (2009).

Tumor thickness, depth of invasion, and Bcl-2 expression are correlated with FDG-uptake in oral squamous cell carcinomas.

② Zhang X, Tsukamoto T, Mizoshita T, Ban H, Suzuki H, Toyoda T, Tatematsu M. Oncol Rep. 査読有り、21(3) : 609 - 613. Expression of osteopontin and CDX2: indications of phenotypes and prognosis in advanced gastric cancer.

[学会発表] (計 6件)

① 鈴木秀典、前腸発生に深く関与する転写因子 Sox2 の頭頸部癌における意義、第 61 回 日本気管食道科学総会、2009 年 11 月 6 日、横浜ベイシェラトン (神奈川)

② 鈴木秀典、下咽頭癌における FDG 集積、第 28 回東海頭頸部腫瘍研究会、2011 年 3 月 5 日 ウィンク愛知 (名古屋)

③ 鈴木秀典、下咽頭癌における FDG-PET による予後予測についての検討、第 35 回日本頭頸部癌学会、2011 年 6 月 9 日 ウィンク愛知 (名古屋)

④ 鈴木秀典、FDG UPTAKE PREDICTS IN PATIENTS WITH HYPOPHARYNGEAL

SQUAMOUS CELL CARCINOMA、1st
Congress of the Confederation of
European Otorhinolaryngology and Head
and Neck Surgery, 2011年7月5日、バル
セロナ（スペイン）

- ⑤ 鈴木秀典、喉頭癌と下咽頭癌における切
除病理所見と術前情報の検討、第63回日
本気管食道科学学会 2011年11月11日
名古屋東急ホテル（名古屋）

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

○取得状況（計0件）

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 秀典 (SUZUKI HIDENORI)

愛知県がんセンター 研究所

腫瘍病理学部 研究員

研究者番号： 70470169