

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461878

研究課題名(和文) 頭頸部扁平上皮癌におけるHPV statusによるX線および重粒子線治療への影響

研究課題名(英文) The effect of HPV status on radiation sensitivity of photon and carbon-ion radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma

研究代表者

白井 克幸 (Shirai, Katsuyuki)

群馬大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：10400748

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：頭頸部扁平上皮癌はHPV感染に起因した腫瘍であるかどうかで、放射線感受性が異なることが報告されている。今研究では、in vitro研究や臨床検体を用いたTranslational researchを行い、HPV statusの有無による重粒子線とX線の照射効果の差について検討した。頭頸部扁平上皮癌細胞株を用い、HPV statusを確認し、Clonogenic survival assayで重粒子線・X線における放射線感受性を確認した。また、当院において頭頸部扁平上皮癌に対して化学放射線治療を施行した患者群において、HPV statusを調べ、治療成績との比較を行った。

研究成果の概要(英文)：HPV related tumors affect the radiation sensitivity in head and neck squamous cell carcinoma. In this study, we performed in vitro experiments and translational research to investigate the different radiation sensitivity between carbon-ion radiotherapy and photon therapy according to HPV status.

At first, we used HPV positive and negative tumors in head and neck squamous cell lines. Clonogenic survival assay was performed to determine radiation sensitivity of carbon-ion radiotherapy and photon therapy. Furthermore, we evaluated HPV status and compared the clinical results in the patients with head and neck squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy to compare the radiosensitivity.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：HPV 頭頸部扁平上皮癌 p16

1. 研究開始当初の背景

頭頸部扁平上皮癌は HPV 感染に起因した腫瘍であるかどうかで、放射線感受性が異なることが報告されている。臨床的には HPV negative 扁平上皮癌は positive な扁平上皮癌に比べて、X 線抵抗性であり生存率も不良である。当施設では放射線抵抗性腫瘍である頭頸部非扁平上皮癌の重粒子線治療を施行しており、良好な局所制御を認めており、HPV negative 扁平上皮癌に対しても有効である可能性がある。しかし、HPV status による重粒子線治療、X 線治療の効果については、基礎的な研究はなされておらず、未だ不明である。

2. 研究の目的

今研究では、*in vitro* 研究や臨床検体を用いた Translational research を行い、HPV status の有無による重粒子線と X 線の照射効果の差について検討した。また、HPV status に関連する放射線抵抗性蛋白を探索も検討する。

3. 研究の方法

10 種類にわたる頭頸部扁平上皮癌細胞株を用い、HPV status やその他の遺伝子変異や放射線抵抗性蛋白を確認した。*In vitro* において、Clonogenic survival assay や Flow cytometry を用い、重粒子線・X 線における放射線感受性を確認した。

また、当院において頭頸部扁平上皮癌に対して化学放射線治療を施行した患者群をリストアップし、予後調査(局所制御率、全生存率、無病生存率など)を行なった。

具体的には 2000 年 4 月から 2016 年 5 月までに当院で X 線治療を施行された約 100 例の頭頸部腫瘍患者で、生検検体を用い免疫染色を行い、腫瘍内の蛋白量(p16)を定量化する。蛋白発現の陽性と陰性の 2 群間に分け、放射線治療の効果や治療成績との関連を後向きに調べる。

適格基準としては、

1) 当院の生検で頭頸部癌が証明されており、生検検体を用いて免疫染色が可能である。

2) X 線治療が完済している

3) 年齢は 20 歳以上

4) 本人に病名・病態の告知がなされており、かつ本人に同意能力がある

除外基準

1) 過去に頸部への放射線治療歴がある

2) 本研究の参加を拒否された患者

3) その他、医師の判断により対象として不適当と判断された患者とした。

HPV status については、腫瘍の生検検体の p16 の免疫染色の結果をサロジェートマーカーとして評価し、治療成績(特に放射線治療抵抗性)との比較を行った。

4. 研究成果

In vitro の研究では、HPV status によって、X 線治療の効果が異なることを明らかにした。Clonogenic survival では、HPV positive 細胞群は negative 細胞群に比べて、有意に X 線治療効果が良好であった。また、重粒子線治療と X 線治療を比較した場合は、重粒子線治療で 2-3 倍の殺細胞効果が強いことがわかった。

臨床データでは中咽頭癌を中心に 100 例の患者臨床データを解析し、放射線治療効果や、生存率、有害事象を明らかにした。HPV status を p16 でサロジェートマーカーとして用い、これらの治療成績に影響を与えるか、解析を行っている。現在データを収集し、統合している段階である。これらの結果については、今後学会発表、論文発表予定である。

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 3 件)

1. Shirai K, Kawashima M, Saitoh JI, Abe

T, Fukata K, Shigeta Y, Irie D, Shiba S, Okano N, Ohno T, Nakano T. A Clinical outcomes using carbon-ion radiotherapy and dose-volume histogram comparison between carbon-ion radiotherapy and photon therapy for T2b-4N0M0 non-small cell lung cancer-A pilot study. PLoS One. 2017;12(4):e0175589. 査読あり.

2. Shirai K, Abe T, Saitoh J, Mizukami T, Irie D, Takakusagi Y, Shiba S, Okano N, Ebara T, Ohno T, Nakano T. Maximum standardized uptake value on FDG-PET predicts survival in stage I non-small-cell lung cancer after carbon ion radiotherapy. Oncology letters. 2017;13:4420-6. 査読あり.

3. Shirai K, Saitoh J, Musha A, Abe T, Kobayashi D, Takakusagi Y, Takayasu Y, Shino M, Toyoda M, Takahashi K, Chikamatsu K, Ohno T, Nakano T. Clinical Outcomes of Definitive and Postoperative Radiotherapy for Stage I-IVB Hypopharyngeal Cancer. Anticancer Res. 2016;36(12):6571-8. *This paper was selected to receive 'Exceptional Quality Paper' classification. 査読あり.

〔学会発表〕(計 7 件)

1. Katsuyuki Shirai, Jun-ichi Saitoh, Atsushi Musha, Takanori Abe, Daijiro Kobayashi, Yuka Shigeta, Satoshi Yokoo, Kazuaki Chikamatsu, Tatsuya Ohno, Takashi Nakano. Safety and Efficacy of Carbon-Ion Radiotherapy for Non-Squamous Cell Carcinoma in Head and Neck. 第 76 回日本医学放射線学会総会 横浜 2017 年 4 月 13 日～16 日.

2. 白井克幸、齋藤淳一、武者篤、阿部孝憲、小林大二郎、高安幸弘、紫野正人、豊田実、近松一朗、大野達也、中野隆史
当院における下咽頭癌の放射線治療成績
口演発表. 第 18 回 群馬食道疾患談話会前橋. 2017 年 3 月 17 日.

3. Katsuyuki Shirai, Kyohei Fukata, Akiko Adachi, Jun-ichi Saitoh, Atsushi Musha, Takanori Abe, Daijiro Kobayashi, Yuka Shigeta, Satoshi Yokoo, Kazuaki Chikamatsu, Tatsuya Ohno, Takashi Nakano. Brainstem necrosis of head and neck tumors treated with Carbon-ion radiotherapy. The 7th International Society of Radiation Neurobiology Conference. 第 7 回国際放射線神経生物学会大会. 2017

年 2 月 9 日. 口演.

4. Katsuyuki Shirai, Akiko Adachi, Kyohei Fukata, Jun-ichi Saitoh, Atsushi Musha, Takanori Abe, Yuka Shigeta, Daijiro Kobayashi, Tatsuya Ohno, Takashi Nakano.

頭頸部腫瘍に対する重粒子線治療後の脳幹壊死発症と DVH 解析

DVH analysis of brainstem necrosis in head and neck tumor treated with carbon-ion radiotherapy

口演発表. 日本放射線腫瘍学会第 29 回学術大会. 京都. 2016 年 11 月 25 日～27 日

5. 白井克幸、齋藤淳一、武者篤、阿部孝憲、小林大二郎、高安幸弘、紫野正人、豊田実、近松一朗、大野達也、中野隆史.

下咽頭癌に対する放射線治療成績

Clinical outcomes of radiotherapy for hypopharyngeal cancer.

ポスター発表. 第 54 回 日本癌治療学会学術集会. 横浜. 2016 年 10 月 19 日～21 日

6. 白井克幸、齋藤淳一、武者篤、阿部孝憲、小林大二郎、高安幸弘、紫野正人、豊田実、近松一朗、大野達也、中野隆史

I~IVB 期 下咽頭癌に対する放射線治療成績

ポスター発表. 第 40 回 日本頭頸部癌学会大宮. 2016 年 6 月 10 日.

7. 白井克幸、齋藤淳一、阿部孝憲、小林大二郎、入江大介、大野達也、中野隆史

早期肺癌に対する重粒子線治療成績

口演発表(ワークショップ). 第 25 回 日本癌病態治療研究会, 千葉. 2016 年 6 月 9 日.

〔図書〕(計 1 件)

1. 白井克幸、大野達也. 重粒子線治療. がん放射線療法 Update 2016.

医歯薬出版株式会社, 257 (1) P25-28, 2016.

〔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 0 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 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

群馬大学・大学院医学系研究科・講師

白井 克幸 (Shirai Katsuyuki)

研究者番号：10400748

(2) 研究分担者 なし

()

研究者番号：

(3) 連携研究者 なし

()

研究者番号：

(4) 研究協力者 なし

()