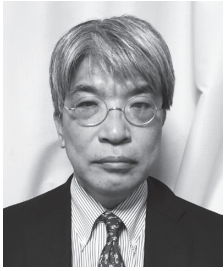
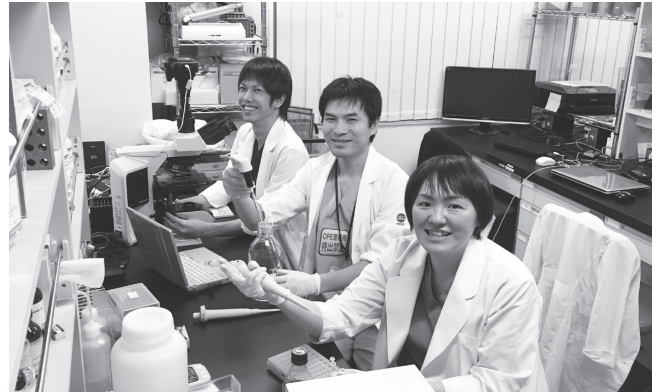


研究室紹介



国際医療センター 頭頸部腫瘍科・耳鼻咽喉科
菅澤 正



埼玉医科大学国際医療センター頭頸部腫瘍科・耳鼻咽喉科は、2005年7月に本邦において2番目に開設された頭頸部外科専門診療講座である。開講当初より菅澤正が初代教授として講座の運営にあたり、教授以下、准教授1名、講師3名、助教6名で診療・研究を行っている。

頭頸部腫瘍は、上縦隔及び鎖骨上で脳・脊髄などを除いた部位を対象としており、話す、飲みこむ、味わう、呼吸など、人間らしく生きていく上で極めて重要な機能を司る部位から発生する。そのため、治療に際しては癌の根治のみならず音声、嚥下などの機能温存が重要であり、腫瘍の種類・性質・進行度、臓器温存に対する患者の希望を詳細に検討した上で、手術、放射線、化学療法を適切に選択あるいは組み合わせることにより機能温存と癌の根治を目指している。当科は頭頸部腫瘍を診療する施設としては国内有数の患者数、手術数を誇っており、さらに大学関連施設としての利を生かして、規模の大きな臨床データに立脚した様々な研究を行っている点が最大の特徴である。

当科で行っている研究室ベースの研究では、臨床検体を用いて頭頸部癌の予後予測因子の解析、及び治療効果予測因子の解析に重点を置いている。将来的な展望としては、これらの解析結果から予後を改善するための手がかりを得ることを目標としている。以下、当科で行っている研究の概要である。

① 全身の炎症と腫瘍微小環境 (tumor microenvironment)、予後の関連性について

慢性炎症の存在が悪性腫瘍の予後と負の相関をもつことは、これまでに様々な領域で報告されている。当科では炎症や免疫の指標として、治療前の好中球／リンパ球比 (NLR) や血小板／リンパ球比 (PLR) などの指標が頭頸部癌患者の予後について有意な相関があることを報告している。これらの結果を基に慢性炎症が予後に影響を与える機序、免疫の関与、さらに介入試験により予後を

改善することが可能かどうかなどの観点からさらなる検討を行っている。

② 免疫チェックポイント分子が予後に及ぼす影響とそのメカニズムの解析

免疫チェックポイント分子には治療薬としての応用以外に予後との相関が検討されている。メカニズムの解明も含めて検討中である。

③ 歯肉癌の骨浸潤に影響を与える因子の検討

歯肉癌において下顎骨浸潤に影響を与える因子を生化学的に検討している。この研究は、埼玉医科大学口腔外科学教室と共同で行っている。

④ Cetuximabの効果予測因子の解明について

頭頸部扁平上皮癌において現在唯一保険適応となっている分子標的薬にCetuximabがある。分子標的薬の一般的な用いられ方として、効果が高いと考えられる患者群を遺伝子変異の有無であらかじめ選別する 경우가多いが、頭頸部癌に対してCetuximabを使用する場合には明らかな効果予測因子が未だにない。そのため当科では効果予測因子の探索を行っている。

⑤ 放射線化学療法の効果予測について

頭頸部癌治療における放射線化学療法の目的の一つに機能温存がある。例えば手術で喉頭を全摘してしまうと音声の喪失による患者のQOL低下は免れないが、進行癌であっても喉頭機能が温存できれば治療後も通常の音声による会話ができる。現在、放射線の感受性を予測するために導入化学療法によるchemo-selectionが臨床的に多用されているが、全ての患者に導入化学療法が行えるわけではないため放射線化学療法の効果を治療前に予測するための新たな手法の開発が求められる。現在当科では以下の研究を精力的に進めている。

1) Perfusion CT/IVIMを用いた化学療法の効果予測について
頭頸部癌に対する放射線化学療法、あるいは導入化学療法における効果予測は上述のように極めて重要な課題である。画像診断科と共同で研究を進めている。

2) 近赤外線イメージングデバイスによる頭頸部腫瘍の良悪性判定と化学療法、放射線化学療法の効果予測

近赤外線を使用した新しいイメージングデバイスによる上記の効果予測に加え、術前検査で良悪性の判断を行うことができるかどうかについて検討を行っている。本研究は当施設の乳腺腫瘍科と共同で行っている。

3) 下咽頭癌 TPF 三剤併用化学療法に用いる、ドセタキセル (TXT)・シスプラチン (CDDP)・5-FU の新規感受性／耐性予測遺伝子の探索

TPF 三剤併用療法の各薬剤に対する治療効果予測に有用なバイオマーカーとなる遺伝子の探索を当学ゲノム医学研究センタートランスレーショナル部門との共同研究で行っている。15 種の咽頭癌由来細胞株を用いてマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行い、細胞株における各種薬剤の IC50 値 (50% 阻害濃度) との相関解析より候補遺伝子の抽出を行った。定量的遺伝子発現解析による検証実験で、各薬剤の IC50 値と有意に相関する 11 の遺伝子に絞り込まれた。これらの遺伝子について機能解析を行ったところ、効果予測のバイオマーカーであるだけでなく、各薬剤の感受性／耐性に直接影響を与える機能を有するものが順次見つかってきている。今後、候補遺伝子の機能解析をさらに進めるとともに、前向き試験が進行中である。

4) 遺伝子のメチル化解析

遺伝子のプロモーター領域にある CpG のメチル化が放射線化学療法の効果と関連するという報告が他領域においてなされている。これが頭頸部領域においても応用可能かどうか検証が必要である。当科では、いくつかの候補遺伝子について検討を進めている。

⑥ センチネルリンパ節生検

早期口腔癌における潜在的リンパ節転移は 30% 程度にみられるが、これまでの画像的な検索では感度・特異度共

に十分とはいえなかった。この問題を解決するための方法の一つがセンチネルリンパ節生検であり、乳がんでは既に臨床応用されている。頭頸部癌では現在多施設共同第 3 相臨床試験が行われており当科も参加している。現在は放射性同位元素を用いた RI 法がスタンダードであるが、放射性同位元素を用いない非 RI 法の開発も行っている。

主要論文

- 1) Nakahira M, Saito N, Murata S, Sugasawa M, Shimamura Y, Morita K, Takajyo F, Omura G, Matsumura S. Quantitative diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a powerful adjunct to fine needle aspiration cytology for assessment of thyroid nodules. *Am J Otolaryngol* 2012 Jul-Aug; 33(4): 408-16. doi: 10.1016/j.amjoto.2011.10.013. Epub 2011 Dec 6.
- 2) Shimamura Y, Abe T, Nakahira M, Yoda T, Murata S, Sugasawa M. Immunohistochemical analysis of oral dysplasia: diagnostic assessment by fascin and podoplanin expression. *Acta Histochem Cytochem* 2011 Dec 28; 44(6): 239-45.
- 3) Nakahira M, Saito N, Yamaguchi H, Kuba K, Sugasawa M. Use of quantitative diffusion-weighted magnetic resonance imaging to predict human papilloma virus status in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014 May; 271(5): 1219-25. doi: 10.1007/s00405-013-2641-7. Epub 2013 Jul 24.
- 4) Kogashiwa Y, Sakurai H, Akimoto Y, Sato D, Ikeda T, Matsumoto Y, Moro Y, Kimura T, Hamanoue Y, Nakamura T, Yamauchi K, Saito K, Sugasawa M, Kohno N. Sentinel Node Biopsy for the Head and Neck Using Contrast-Enhanced Ultrasonography Combined with Indocyanine Green Fluorescence in Animal Models: A Feasibility Study. *PLoS One* 2015 Jul 10; 10(7): e0132511. doi: 10.1371/journal.pone.0132511. eCollection 2015.

(文責 小柏靖直)