

令和2年1月23日  
国立大学法人浜松医科大学  
国立大学法人千葉大学

## HPV 関連中咽頭癌患者の個別化治療に 貢献する新規遺伝子修飾異常の発見

### <概要>

浜松医科大学医学部附属病院・耳鼻咽喉科の三澤清病院准教授を中心とした研究グループによって、中咽頭癌患者における個別化治療に大きく貢献できる発見がなされました。中咽頭癌患者の適切な個別化がなされることで治療法の最適化につながることで、個人個人の癌患者への治療が大きく前進することになりました。つまり、細胞外の神経伝達物質やホルモンなどを受容してそのシグナルを細胞内に伝える G タンパク質共役受容体の 5 つの遺伝子の特性を解析することによって、癌患者のそれぞれの特徴を同定することができ、患者の遺伝的特性に基づいた治療方針を決めることができるようになったのです。これにより、治療法が最適化され、患者の予後を良好にしていくことにつながります。

この研究成果は、国際学術誌『Scientific Reports』に日本時間 1 月 23 日(木)午後 7 時に公表されました。

### <研究の背景>

頭頸部癌は毎年世界で 50 万人以上が罹患し、全癌中 6 番目に多い疾患です。近年、喫煙率が減少するに伴い、頭頸部癌全体の発症率は減少してきていますが、口の奥ののどにできる中咽頭癌、特にヒト乳頭腫ウイルス (human papillomavirus: HPV) 関連中咽頭癌は急増しています。米国で中咽頭癌は、HPV が主たる原因の子宮頸癌に比較し、1 年間に発症する患者数が既に上回っています。これは、咽頭における HPV 感染の増加によるものと考えられています。また、HPV 関連中咽頭癌は HPV 非関連中咽頭癌と比べ放射線治療効果が高く予後が良好であることがわかっています。しかし、HPV 関連中咽頭癌患者の中にも、喫煙歴の有無だけではわからない治療効果が低い予後不良群が 10-15% 存在することがわかっており、治療選択においてその予後不良因子の同定が求められていました。以前より本研究グループは、G タンパク質共役受容体に着目し、頭頸部癌におけるメチル化解析を継続的に行ない、HPV 関連中咽頭癌患者の遺伝的特性に基づいた治療方針の決定、つまり個別化を可能とする遺伝子の探索を行ってきました。

### <研究の成果>

研究グループは、まず頭頸部癌 278 症例の DNA サンプルを用いて、G タンパク質共役受容体遺伝子である NTSR1、NTSR2、GHSR、MLNR、NMUR1 遺伝子の遺伝子修飾(メチル化)解析を頭頸部癌の各部位(中咽頭、下咽頭、喉頭、口腔)で行いました。次に、多変量解析にて無病生存率解析を行いました。その結果、頭頸部癌全体では GHSR、NMUR1 遺伝子の 2 つの遺伝子のメチル化が予後と関連しました。さらに、頭頸部癌の各部位で解析すると GHSR、NMUR1 遺伝子ともに、中咽頭癌において予後と関連することがわかりました。この結果から、さらに中咽頭癌症例を個別化するために詳しく解析すると、従来の 2 グループ (HPV 陽性グループ、HPV 陰性グループ) に加え、新たな HPV ステータスに関係がなく、GHSR、NMUR1 遺伝子ともにメチル化を認める高度メチル化グループが存在することがわかりました。このグループはもっとも予後不良なグループであることがわかりました(図)。本成果は、中咽頭癌患者の適切な個別化と治療法の最適化につながると思われます。

### <今後の展開>

今後、増加する HPV 関連中咽頭癌患者の予後不良群の個別化と治療法の最適化は、頭頸部癌研究・治療における最も重要な課題の一つになっています。今回の研究成果はリアルタイムなモニタリング法であるリキッドバイオプシーを使ったメチル化解析に応用される可能性があります。また、G タンパク質共役受容体である GHSR、NMUR1 遺伝子を標的とした新規薬剤開発につながることを期待されます。

### <発表雑誌>

Scientific Reports:

Scientific Reports は、自然科学と臨床科学のあらゆる領域を対象としたオープンアクセスの査読付き電子ジャーナルです。

### <論文タイトル>

Neuropeptide receptor genes GHSR and NMUR1 are candidate epigenetic biomarkers and predictor for surgically treated patients with oropharyngeal cancer.

Doi: 10.1038/s41598-020-57920-z

### <著者>

浜松医科大学医学部附属病院・耳鼻咽喉科の三澤清病院准教授と耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座の峯田周幸教授、ナノスーツ開発研究部の河崎秀陽准教授、千葉大学医学部附属病院・耳鼻咽喉科・頭頸部外科の中川拓也医師（研究当時所属・現在は University of California San Diego 所属）と黒川友哉医師らのグループで、この研究は達成されました。論文での名前は、以下の通りです。

(\*研究責任者)

Kiyoshi Misawa\*, Masato Mima, Yamada Satoshi, Yuki Misawa, Atsushi Imai, Daiki Mochizuki, Takuya Nakagawa, Tomoya Kurokawa, Miki Oguro, Ryuji Ishikawa, Yuki Yamaguchi, Shiori Endo, Hideya Kawasaki, Takeharu Kanazawa, Hiroyuki Mineta

(三澤 清\*、美馬 勝人、山田 智史、三澤 由幾、今井 篤志、望月 大極、中川 拓也、黒川 友哉、小黒 美樹、石川 竜司、山口 裕貴、遠藤 志織、河崎 秀陽、金澤 丈治、峯田 周幸)

### <研究グループ>

本研究は、浜松医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座／ナノスーツ開発研究部／千葉大学耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学講座の共同研究で、日本学術振興会からの研究費を受けてまとめられた結果です。

### <研究全般に関するお問い合わせ先>

国立大学法人浜松医科大学・耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座

〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1

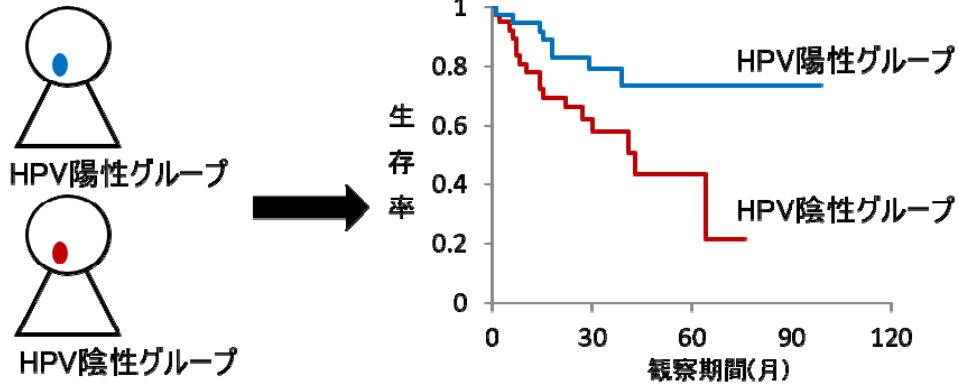
病院准教授 三澤 清

Tel: 053-435-2252 / Fax: 053-435-2253

E-mail: kiyoshim@hama-med.ac.jp

<参考図>

従来の予後解析法



新しい予後解析法

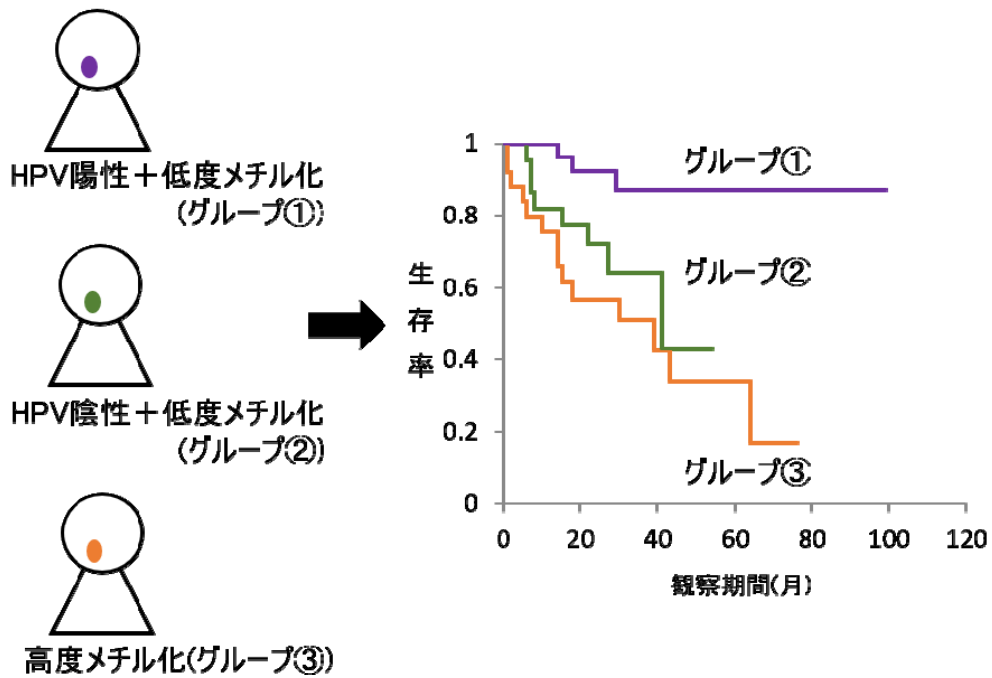


図1. 従来の解析法では、予後が良好とされる HPV 関連中咽頭癌にも予後不良例が一部含まれていました(図上)。新しい解析法では、GHSR、NMUR1 遺伝子の高度メチル化グループが、新規グループ (グループ③) に分類されることがわかりました。(図下)。