

京都大学教育研究振興財団助成事業 成 果 報 告 書

2021年4月30日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会 長 藤 洋 作 様

所 属 部 局 京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科

職 名 医師(講師)

氏 名 菊地 正弘

助 成 の 種 類	2020 年度 ・ 研究活動推進助成			
申請時の科研費 研究 課 題 名	FDG PETに基づく臓器立体モデルとVR画像作成による顎顔面頭蓋底腫瘍手術計画			
上記以外で助成金を 充 当 した 研 究 内 容	非喫煙・非飲酒者に発生する口腔癌の免疫状態の解析			
助成金充当に関 わる共同研究者	(所属・職名・氏名)			
発表学会文献等	1)Lingual Lymph Node Metastases as a Prognostic Factor in 1) Oral Squamous Cell Carcinoma-A Retrospective Multicenter Study. Kikuchi M et al. Medicina (Kaunas) 2021 Apr 12;57(4):374. 2)Discordant Immune Marker Expression Between Preoperatively Biopsied and Matched Surgically Resected Specimens in Patients With Oral Squamous Cell Carcinoma. Kikuchi M et al. April 2021Cureus 12(4):e14422			
成 果 の 概 要	研究内容・研究成果・今後の見通しなどについて、簡略に、A4版・和文で作成し、添付して下さい。(タイトルは「成果の概要／報告者名」)			
会 計 報 告	交付を受けた助成金額	1,000,000 円		
	使用した助成金額	1,000,000 円		
	返納すべき助成金額	0 円		
	助成金の使途内訳	費 目	金 額	
		学会参加費、英文校正料等	274,598	
		関連書籍等	725,402	
当財団の助成に つ い て	<p>(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。)</p> <p>本年度の科研費申請は残念ながら不採択となりましたが、次年度にむけて再度申請をしたいと思っております。次年度にむけてのデータ取得に大変助成金が役に立ちました。ありがとうございました。</p>			

成果概要／菊地正弘

2020年度の科研費申請は、FDG PET 検査をより実践的に臨床応用すべく、頭蓋底手術における立体モデル作成、VR 画像作成に役立てる計画を立案したが不採択となったため、2021年度の科研費（基盤 C）では、前年度までの研究成果（頭頸部癌微小環境における免疫マーカー発現の検討）を活かすべく、対象を頭頸部癌で最も頻度の高い口腔癌にしぼり、喫煙・飲酒が関与する古典的な口腔癌（喫煙飲酒口腔癌）と、タバコも酒も飲まない非喫煙・非飲酒者に発生する口腔癌（非喫煙非飲酒口腔癌）で、PD-L1 などの免疫関連分子や細胞傷害性 T 細胞などの免疫細胞の量や機能が異なるかどうかを、原発組織および末梢血を用いて検証する計画を立案した。この検証を通じ、喫煙・飲酒という既知の発癌リスクを有さずに発生した非喫煙非飲酒口腔癌は、喫煙飲酒口腔癌に比べ、抗 PD-1 抗体薬の有効性が高い免疫学的バックグラウンドを有することを示すことを目指した。そのために、まずは京都大学およびその関連施設 10 施設において、口腔癌の多施設後ろ向き解析を行い、喫煙飲酒口腔癌と非喫煙非飲酒口腔癌の両群で生物学的特徴や治療反応性の差があるかを検証した。結果、新規口腔癌 1039 例中、喫煙飲酒口腔癌は 667 例(64%)、非喫煙非飲酒口腔癌は 372 例(36%)であり、疾患特異的生存率は両群で有意差を認めなかったが、非喫煙非飲酒口腔癌は喫煙飲酒口腔癌に比べ頸部リンパ節転移の率が有意に低く（27% vs 36%; $P=0.0058$ ）、異時性に新たな口腔重複癌を発症する傾向にあるという特徴があり、生物学的特徴に差があることが示唆された。次に、口腔癌手術摘出検体 103 例の腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞に発現する免疫マーカーの発現を免疫染色にて検討し、喫煙飲酒口腔癌($n=68$)と非喫煙非飲酒口腔癌($n=35$)に分けて CD8⁺浸潤免疫細胞数で総生存率を比較した結果、二群間において、CD8⁺浸潤免疫細胞数と総生存率の関連に差を認めた（未発表データ）。また、二群間において、性別と免疫マーカーの発現に差を認めた（未発表データ）。また、末梢血リンパ球数も二群間において差を認め（未発表データ）、非喫煙非飲酒口腔癌と喫煙飲酒口腔癌は免疫学的バックグラウンドが異なることを強く示唆するデータを得た。これら、本助成金の使用で得られた予備データをもとに、京都大学医学部附属病院で手術を行う口腔癌患者の手術検体と末梢血を用い、免疫染色、フローサイトメトリー、ELISA などによる免疫系関連因子の測定を京都大学医学部医学研究科免疫ゲノム医学教室で行い、喫煙飲酒口腔癌と非喫煙非飲酒口腔癌の両群での比較を行うべく、2021年度の科研費（基盤 C）に応募したが、残念ながら不採択となった。本年度の採択率は 27.4%であり、不採択研究課題全体の中では、書面審査の総合評点に基づくおおよその順位は「A」（上位 20%）であり、一定の評価は得られたと考えている。