

44002058

頭頸部悪性腫瘍における免疫学的,
遺伝子学的, EB ウイルス学的研究

(研究課題番号 08671976)

平成8年度～平成10年度文部省科学研究費補助金

(基盤研究C)

研究成果報告書

平成11年3月

研究代表者 原 洸 保 明

旭川医科大学耳鼻咽喉科学講座

頭頸部悪性腫瘍における免疫学的,
遺伝子学的, EB ウイルス学的研究

(研究課題番号 08671976)

平成8年度～平成10年度文部省科学研究費補助金

(基盤研究C)

研究成果報告書

平成11年3月

研究代表者 原 洵 保 明

旭川医科大学耳鼻咽喉科学講座

目次

はじめに	－研究目的と研究成果について－	2
研究組織		4
研究経費		4
研究発表		
学会誌発表		5
口頭発表		5
出版物		7
研究成果		9

はじめに —研究目的と研究成果について—

研究代表者 原 洵 保 明

(旭川医科大学耳鼻咽喉科学講座)

頭頸部悪性腫瘍の中には従来、バーキットリンパ腫、上咽頭癌などEBウイルスの関連性が証明されている疾患が数多く報告されている。これまで、研究代表者らは鼻腔に原発するT細胞リンパ腫（鼻性T細胞リンパ腫）の多くにEBウイルス発癌蛋白と単クローン性のEBウイルス遺伝子を同定したことから、本疾患の発症と腫瘍性増殖にEBウイルスが深く関連していることを世界に先がけて発表した（Lancet 335: 128-130, 1990; J gen Virology 75: 77-84, 1994; Immunobiology in Otolaryngology, Kugler, Amsterdam: 591-593, 1994; 耳展 38: 541-565, 1995）。

最近では鼻腔原発の扁平上皮癌や耳下腺癌にもEBウイルスの関連性を示した症例が報告がされている。また、頭頸部領域以外にも胃癌や筋肉腫などとEBウイルスの関連性が注目されるようになった。

本研究では、鼻性T細胞リンパ腫を含む頭頸部悪性リンパ腫、鼻副鼻腔原発扁平上皮癌、上咽頭癌、および唾液腺癌などの頭頸部悪性腫瘍における1) EBウイルス遺伝子やEBウイルス発癌抗原の発現形態、2) 癌遺伝子、癌抑制遺伝子の発現形態、3) 腫瘍組織、患者血清中の細胞接着分子の測定、および4) これらの解析結果と病理組織像や臨床像との関連性の検討を行うことを試みた。

初めに、鼻性T細胞リンパ腫の細胞の起源を免疫遺伝子学的に解析すると共に、EBウイルス遺伝子やEBウイルス発癌抗原の発現形態、並びに臨床像との関わりを検討した。その結果、数多くの症例がNK細胞の表面形質を有し、また、免疫遺伝子学的にはT細胞受容体の遺伝子再構成が認められた症例も認めたことから、本腫瘍の細胞起源としてはNK細胞またはNK様T細胞である可能性が示唆された。また、検索した全症例にクローナルなEBウイルス遺伝子が認められたことから、EBウイルスは本疾患の発症に深く関与していることが示唆された（Cancer 77: 2137-2149, 1996）。

次に鼻性T細胞リンパ腫含む頭頸部悪性リンパ腫について腫瘍組織における細胞接着分子の発現と患者血清中の可溶性細胞接着分子の測定した。その結果、組織内の ICAM-1 の発現は全ての症例の腫瘍細胞に認められたが、鼻性T細胞リンパ腫の血管内浸潤部位 (angiocentric region) では ICAM-1 の極めて強い発現が認められた。血清中の可溶性 ICAM-1 を ELISA にて測定したところ、鼻性T細胞リンパ腫では他の B 細胞型および T 細胞型頭頸部悪性リンパ腫に比較して有意に高値を示していた。これらの結果から鼻性T細胞リンパ腫の病態に細胞接着因子が深く関与している可能性が示唆された (Ann Otol Rhinol Laryngol 105: 634-642, 1996)。

また、ワルダイエル扁桃輪原発悪性リンパ腫について臨床的解析を行った結果、T細胞リンパ腫はB細胞リンパ腫に比較して予後が非常に不良であることが統計学的に証明された (Acta Oncologica 36: 413-420, 1997)。

頭頸部原発の上皮系悪性腫瘍については中国医科大学と共同研究を行い、腫瘍組織における 1) EBウイルス遺伝子やEBウイルス発癌抗原の発現形態、および 2) 癌遺伝子、癌抑制遺伝子の発現形態について検討した。その結果、頭頸部悪性腫瘍におけるEBウイルスの関連性には組織型や原発部位だけでなく、人種や地域性によって異なる可能性が考えられた。また、上咽頭癌ではEBウイルス遺伝子・発癌抗原の発現形態、癌遺伝子、癌抑制遺伝子の発現形態、および臨床像との関連性が認められた (第10回日本口腔・咽頭科学会, 1997; 第15回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 1997; 第22回日本頭頸部腫瘍学会, 1998)。

最後に、鼻副鼻腔原発の悪性リンパ腫におけるEBウイルスの検出と細胞型、病理組織型および臨床像との関連性について検討した結果、細胞型または組織型およびEBVの有無による完全緩解率や生存率の有意な変化は認めないが、著明な浸潤破壊性病変を有した例では予後が極めて不良であることが証明された (2nd Asian Research Symposium in Rhinology. Seoul, Korea, November 1, 1997)。

研究組織

研究代表者

原渕保明（旭川医科大学教授・耳鼻咽喉科学）

申請した研究者の他に下記の先生方の御協力をいただいたことを付記するとともに感謝いたします。

形浦昭克（札幌医科大学医学部教授・耳鼻咽喉科学）

今井章介（北海道大学医学部助教授・癌研究施設ウイルス部門）

大里外誉郎（北海道医療大学看護福祉学部教授）

今井浩三（札幌医科大学医学部教授・内科学）

今信一郎（札幌医科大学医学部講師・病理学）

平尾元康（札幌医科大学医学部助手・耳鼻咽喉科学）

山口治浩（札幌医科大学医学部助手・耳鼻咽喉科学）

研究経費

平成8年度	900 千円
平成9年度	1,000 千円
平成9年度	400 千円
計	2,300 千円

研究発表

1) 学会誌

1. Harabuchi Y, Imai S, Wakashima J, Hirao M, Kataura A, Osato T, Kon S. Nasal T-cell lymphoma causally associated with Epstein-Barr virus: Clinicopathologic, phenotypic, and genotypic studies. *Cancer* 77: 2137-2149, 1996.
2. Harabuchi Y, Kataura A, Imai K. Circulating intercellular adhesion molecule-1 and its cellular expression in head and neck non-Hodgkin's lymphomas, including lethal midline granuloma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 105: 634-642, 1996.
3. Harabuchi Y, Tsubota H, Ohguro S, Himi T, Asakura K, Kataura A, Ohuchi A, Hareyama M. Prognostic factors and treatment outcome in non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring. *Acta Oncologica* 36: 413-420, 1997.

2) 口頭発表

1. 原渕保明, 形浦昭克, 今井浩三. 鼻性T細胞リンパ腫における ICAM-1 の発現と血清可溶性 ICAM-1. 第 97 回日本耳鼻咽喉科学会. 1996 年 5 月, 福岡, 1996.
2. 山口治浩, 原渕保明, 浜本誠, 若島純一, 山崎徳和, 朝倉光司, 形浦昭克. 眼瞼および耳下腺に発生した MALT リンパ腫の一例. 第 20 回日本頭頸部腫瘍学会. 1996 年 7 月, 福井, 1996.

3. 原渕保明, 今井章介, 形浦昭克, 大里外誉郎, 今信一郎. 鼻性T細胞リンパ腫における免疫学的・EBウイルス学的解析. 文部省がん重点ワークショップ「EBウイルスとヒトがんー最近の進展ー」. 東京, 5月10日-11日, 1996.
4. Harabuchi Y, Yamaguchi H, Kataura A, Imai S, Kon S. Epstein-Barr virus and clinicopathologic features of malignant lymphomas in the sino-nasal region. 2nd Asian Research Symposium in Rhinology. Seoul, Korea, November 1, 1997.
5. 山口治浩, 原渕保明, 形浦昭克, 王鉄, 張玉富. 上咽頭癌における Epstein-Barr ウイルスと癌遺伝子発現についてー中国東北部と北海道の比較ー. 第10回日本口腔・咽頭科学会. 1997年9月, 千葉, 1997.
6. 山口治浩, 原渕保明, 形浦昭克, 王鉄, 張玉富. 頭頸部悪性腫瘍とEBウイルスの関連についてー中国東北部(瀋陽市)と札幌医大症例の比較・検討ー. 第15回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 1997年3月, 岡山, 1997.
7. 平尾元康, Rooney CM, 原渕保明, 形浦昭克. EBV 特異的 CTL に対する IL10 の作用. 文部省がん重点ワークショップ「EBウイルスとヒトがん」. 東京, 7月7日, 1997.
8. 原渕保明. 鼻性T細胞リンパ腫. 医学の焦点. ラジオ短波, 1998年1月12日, 1998.
9. 金関貴幸, 斎藤博子, 浅倉光司, 山口治浩, 原渕保明, 氷見徹夫, 形浦昭克. 鼻腔原発悪性黒色腫における癌抑制遺伝子の免疫組織学的検討. 第16回耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 1998年3月20日, 和歌山.
10. 原渕保明, 浜本誠, 白崎英明, 若島純一, 斎藤博子, 横山雄司, 山口治浩, 村形寿郎, 北秀明, 氷見徹夫, 朝倉光司, 形浦昭克. ワルダイエル扁桃輪原発悪性リンパ腫の臨床的検討. 第177回日耳鼻北海道地方部会, 1998年3月29日. 札幌市.

11. 原湊保明, 山口治浩, 形浦昭克. 鼻副鼻腔悪性リンパ腫における EB ウイルスの検出と病理組織学的, 臨床的検討. 第 22 回日本頭頸部腫瘍学会. 1998 年 6 月 10 日. 名古屋.
12. 山口治浩, 原湊保明, 形浦昭克. 上咽頭癌における EB ウイルス関連遺伝子, 癌遺伝子発現 - NIH image を用いた画像解析 -. 第 22 回日本頭頸部腫瘍学会. 1998 年 6 月 10 日. 名古屋.
13. 郷充, 原湊保明, 若島純一, 横山雄司, 山口治浩, 形浦昭克. リンパ腫関連血球貧食症候群を発生した鼻性 T/NK 細胞性リンパ腫の一例. 第 60 回耳鼻咽喉科臨床学会. 1998 年 6 月 26 日. 岡山.
14. 村形寿郎, 原湊保明, 白崎英明, 浜本誠, 若島純一, 横山雄司, 氷見徹夫, 朝倉光司, 形浦昭克. 唾液腺原発の悪性リンパ腫の臨床的検討. 第 11 回日本口腔・咽頭科学会. 1998 年 9 月 17 日. 京都
15. 松井利憲, 原湊保明, 若島純一, 横山雄司, 山口治浩, 形浦昭克. 難治性口腔咽頭潰瘍を初発し, 消化管穿孔をきたした angiocentric lymphoma の一例. 第 11 回日本口腔・咽頭科学会. 1998 年 9 月 17 日. 京都.
16. 若島純一, 原湊保明, 浜本誠, 白崎英明, 氷見徹夫, 朝倉光司, 形浦昭克. ワイダイエル扁桃輪原発悪性リンパ腫の臨床的検討. 第 11 回日本口腔・咽頭科学会. 1998 年 9 月 17 日. 京都.
17. 光澤博昭, 原湊保明, 山口治浩, 若島純一, 形浦昭克. 完全緩解後に皮膚浸潤を来した鼻性 T/NK 細胞性リンパ腫の一例. 第 37 回日本鼻科学会. 1998 年 10 月 2 日. 福井.

3) 出版物

1. 原湊保明, 今井章介, 形浦昭克, 大里外誉郎. 特集 EBウイルスとヒトが
ん -最近の展望- リンパ腫とEBウイルス 鼻性T細胞リンパ腫. 日
本臨床 55: 394-399, 1997.
2. 形浦昭克, 原湊保明. ウェゲナー肉芽腫症と鼻性T細胞リンパ腫 -両疾患
の鑑別点について-. 耳鼻臨床 90: 1180-1181, 1997.
3. 原湊保明, 形浦昭克. 進行性鼻壊疽 (鼻性T細胞リンパ腫). 耳鼻咽喉科
診療Q & A. 六法出版社, 東京, 1997: 1448-1449 / 3. vol 25.
4. 原湊保明. 進行性鼻壊疽 (鼻性T細胞リンパ腫). 形浦昭克, 増田游, 編. 研
修医のための耳鼻咽喉科・頭頸部外科. 南山堂, 東京, 1998: 178-181.
5. Harabuchi Y, Imai S, Kataura A, Osato T, Kon S. Nasal T-cell lymphoma
causally associated with Epstein-Barr virus. In: Osato T, Takada K, Tokunaga M,
eds. Epstein-Barr virus and human cancer. Japan Scientific Societies Press,
Tokyo, 1998: 129-137. Gann Monograph on Cancer Research; vol 45).