

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K09340

研究課題名（和文）唾液腺導管癌の個別化治療へ向けた癌ゲノム解析研究

研究課題名（英文）Genomic Biomarkers for Precision Oncology of Salivary Gland Cancer

研究代表者

安藤 瑞生（Ando, Mizuo）

岡山大学・医歯薬学域・教授

研究者番号：60511467

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では多形腺腫を前癌病変とする導管癌（SDC, salivary duct carcinoma）に注目し、特徴的なドライバー変異が悪性転化のどの段階で生じているのか、同一症例における正常組織、多形腺腫、導管癌の各成分のゲノム解析を実施した。その結果、多形腺腫の段階でがん抑制遺伝子の不活化が生じていること、同時にゲノム不安定性によって引き起こされるコピー数異常が著増しており、これらが発癌のドライバーになっていることが示唆された。多形腺腫に由来しない導管癌においてHRAS遺伝子やPIK3CA遺伝子の活性型変異が認められることと対照的であり、治療標的の選択につながる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

唾液腺導管癌は、浸潤性乳管癌に類似した病理組織像を呈する唾液腺悪性腫瘍である。唾液腺導管癌はその由来から、新規癌および多形腺腫由来癌の2種に大別される。唾液腺癌の中で最も悪性度の高い組織型であり、5年生存率は20-30%と報告されている。本研究により得られた知見は、とくに多形腺腫由来癌における重要分子を同定し、患者の治療選択の基準となる治療効果予測因子となることが期待される。

研究成果の概要（英文）：We focused on salivary duct carcinoma (SDC) with pleomorphic adenoma as a precancerous lesion and performed genomic analysis of normal tissue, pleomorphic adenoma, and SDC components in the same case to determine at what stage of malignant transformation the driver mutations occur. The results suggest that inactivation of tumor suppressor genes occurs in the pleomorphic adenoma stage, while copy number aberrations caused by genomic instability are markedly increased, suggesting that these are the drivers of carcinogenesis. These findings contrast with the presence of active mutations in the HRAS and PIK3CA genes in SDCs that are not derived from pleomorphic adenomas, leading to the selection of therapeutic targets.

研究分野：Head and Neck Oncology

キーワード：Salivary gland cancer Genomic alterations Precision oncology

## 1. 研究開始当初の背景

唾液腺導管癌 (SDC, salivary duct carcinoma) は、浸潤性乳管癌に類似した病理組織像を呈する唾液腺癌である。その由来から、新規癌「de novo」および多形腺腫 (PA, pleomorphic adenoma) からの悪性転化癌「ex PA」に大別される。唾液腺癌の中で最も悪性度の高い組織型であり、高率に遠隔転移をきたす。5年生存率は20-30%と報告されている。

本研究開始当時に推奨されていた治療は外科切除と術後放射線治療であり、有効性が確立された化学療法は存在しなかったが、近年、ヒト上皮増殖因子受容体2型 (HER2) 陽性例に対する抗HER2療法の有効性が明らかになった。しかし、HER2陽性にもかかわらず治療抵抗性である難治症例において、バイオマーカーあるいは新規治療標的の探索が必要とされている。

## 2. 研究の目的

唾液腺癌において導管癌が占める割合は高いが、唾液腺癌自体が希少であるため、単一施設においては多数症例の検討が難しい。有用な細胞株が存在しないことも研究の進展を妨げる一因となってきた。本研究では、本邦のSDC共同研究会の中央判定によるSDC確実例のパラフィン包埋標本を用いることによって質の高いDNA/RNA解析を実施し、とくに多形腺腫由来癌 (SDC ex PA) において正常組織・多形腺腫・導管癌の各成分を分離し、比較解析を行う。HER2陽性癌における重要分子を同定し、患者選択の基準となる治療効果予測因子の発見を目指す。

## 3. 研究の方法

### 1. 臨床病理組織学的解析

- a) HE標本：組織亜型 腺被膜外浸潤 壊死の有無と程度 Comedo型壊死 腺管形成核の大きさ 核異型スコア 核分裂像スコア 組織学的グレード 核グレード 炎症細胞浸潤 リンパ管侵襲 静脈侵襲 神経周囲浸潤 切除断端
- b) 免疫組織染色：AR, ER / , PgR, HER2/3, EGFR, p53 など

### 2. ゲノム解析

- a) 癌関連遺伝子パネル検査 (476遺伝子)
- b) 遺伝子コピー数解析
- c) 遺伝子発現解析、融合遺伝子検出

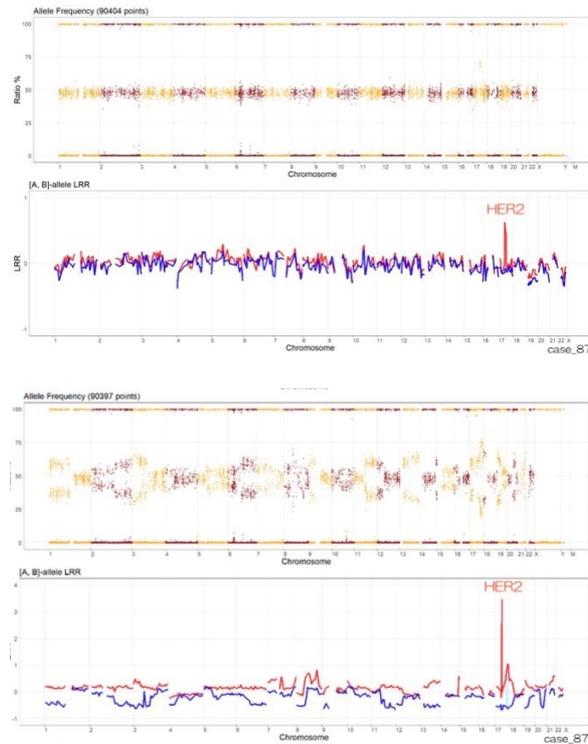
### 3. 疾患動物モデルの樹立と解析

アーカイブ症例の解析と並行して、新規症例の患者腫瘍由来の生細胞をマウスに移植する。腫瘍異種移植アッセイ系 (PDX, patient-derived xenograft) によって転移腫瘍が得られたサンプルには、同様の病理組織学的解析とゲノム解析を追加して患者腫瘍と比較検討することにより、転移性サブクローンに特異的な異常を抽出する。

## 4. 研究成果

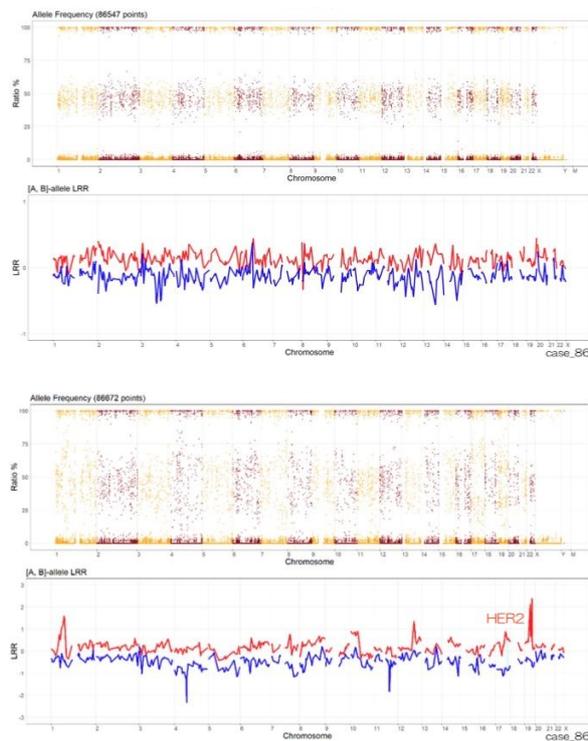
de novo 症例では *PIK3CA* 変異や *HRAS* 変異が高頻度に認められるのに対し、ex PA 症例では HER2 増幅が主であることが報告されている (Kohsaka S, et al. NPJ Precis Oncol.2022)。本研究ではとくに ex PA 症例に注目し、同一症例の正常組織・多形腺腫・導管癌の各成分を分離して比較解析を行うことにより、導管癌に特徴的な HER2 増幅を初めとしたドライバー変異が悪性転化のどの段階で生じているのか探索した。

その結果、*RB1*、*ADAMTS* family などのがん抑制遺伝子の不活化が多形腺腫の段階で生じること、同時にゲノム不安定性が生じることにより HER2 増幅を初めとしたコピー数異常が著増し、これらが発癌のドライバーになっていることが明らかとなった。ex PA 症例では治療標的となりうる特徴的な融合遺伝子は検出されなかったが、HER2 増幅だけでなく *CDK12*、*MEF2A*、*SHKBP1* などの異常が発癌や進展に寄与していることが示唆された。HER2 増幅を軸とした発癌や進展のメカニズムについて、検討を進めている。これらは de novo 症例において *PIK3CA* 変異、*HRAS* 変異、*FGFR2* 融合遺伝子などの典型的な発癌ドライバーが認められることと対照的であり、適切な治療選択につながると期待される。



同一症例の多形腺腫と導管癌における遺伝子コピー数変化 (case\_87)  
 (上段：多形腺腫, 下段：導管癌)

典型的には多形腺腫の段階で生じたゲノム不安定性により HER2 増幅が生じ、導管癌では遺伝子コピー数異常がさらに進行するとともに HER2 増幅も増強している。



同一症例の多形腺腫と導管癌における遺伝子コピー数変化 (case\_86)  
 (上段：多形腺腫, 下段：導管癌)

症例によっては多形腺腫の段階で高度な遺伝子コピー数異常が生じ、HER2 以外にも複数遺伝子の増幅の寄与により導管癌に至ることが示唆される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kawakita D, Nagao T, Takahashi H, (27名,) Ando M, Matsuki T, Nakaguro M, Sato Y, Urano M, Utsumi Y, Kohsaka S, Saotome T, Tada Y.	4. 巻 477
2. 論文標題 The clinicopathological significance of the adipophilin and fatty acid synthase expression in salivary duct carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 291 ~ 299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-020-02777-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saigusa N, Hirai H, Tada Y, (28名,) Ando M, Kohsaka S, Matsuki T, Nagao T	4. 巻 11
2. 論文標題 The Role of the EZH2 and H3K27me3 Expression as a Predictor of Clinical Outcomes in Salivary Duct Carcinoma Patients: A Large-Series Study With Emphasis on the Relevance to the Combined Androgen Blockade and HER2-Targeted Therapy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Oncol .	6. 最初と最後の頁 779882
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2021.779882.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kohsaka S, Tada Y, Ando M, Nakaguro M, Shirai Y, Ueno T, Kojima S, et al.	4. 巻 6
2. 論文標題 Identification of novel prognostic and predictive biomarkers in salivary duct carcinoma via comprehensive molecular profiling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 npj Precision Oncology	6. 最初と最後の頁 82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41698-022-00324-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawakita D, Nagao T, Takahashi H, (27名,) Ando M, Matsuki T, Nakaguro M, Sato Y, Urano M, Utsumi Y, Kohsaka S, Saotome T, Tada Y.	4. 巻 14
2. 論文標題 Survival benefit of HER2-targeted or androgen deprivation therapy in salivary duct carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Therapeutic Advances in Medical Oncology	6. 最初と最後の頁 1-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/17588359221119538	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	多田 雄一郎  (Tada Yuichiro)		
研究協力者	長尾 俊孝  (Nagao Toshitaka)		
研究協力者	高阪 真路  (Kohsaka Shinji)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------