

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：34401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K16864

研究課題名（和文）唾液腺癌における局所免疫環境とその病態意義の解明

研究課題名（英文）Local Immune Environment and Pathological Significance in Salivary Gland Carcinoma

研究代表者

東野 正明（HIGASHINO, MASAOKI）

大阪医科薬科大学・医学部・講師

研究者番号：30397278

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：耳下腺がんにおけるPD-L1発現と生存率の関係を調べるため、耳下腺がん患者127名を対象に免疫組織化学的解析によりPD-L1発現を検討した。PD-L1発現は耳下腺がんの28.3%に認められ、ステージが高い腫瘍、グレードが高い腫瘍、リンパ節転移陽性例で発現が高かった。しかし、5年疾患特異的生存率は、PD-L1陽性腫瘍の患者で82.2%、PD-L1陰性腫瘍の患者で86.9%であり、有意差はなかった。PD-L1発現は高悪性度がんの約50%で陽性であり、頭頸部扁平上皮がんにおけるレベルと同様であった。したがって、予後不良の悪性度の高い耳下腺腫瘍の患者さんに対する新たな治療選択肢となる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

唾液腺癌は希少癌であり、再発転移の際の標準治療は確立されていない。しかし、高悪性度の唾液腺癌は高率に遠隔転移を来すが、これまでは頭頸部扁平上皮癌の治療に準じた治療薬を選択せざるを得なかった。このたび、頭頸部扁平上皮癌に対して、PD-L1を介した免疫チェックポイント阻害薬の有効性が確認され、再発転移頭頸部悪性腫瘍に対して、保険承認された。その承認にあたり、PD-L1が高発現していることが良い適応であることが指摘されている。本検討において、耳下腺癌でPD-L1が高悪性度癌で有意に発生率が高いことがわかり、免疫チェックポイント阻害薬の良い適応になる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：To investigate the relationship between PD-L1 expression and survival rate in parotid carcinoma, PD-L1 expression was investigated by immunohistochemical analysis in 127 patients with parotid carcinoma. PD-L1 expression was found in 28.3% of parotid carcinomas, with the expression being higher in tumors with a higher stage, a higher-grade, and node positive cases. However, the 5-year disease-specific survival rate was 82.2% for the patients with PD-L1 positive and 86.9% for those with PD-L1 negative tumors, showing no significant difference. PD-L1 expression was positive in approximately 50% of high-grade carcinomas, which was similar to the level in head and neck squamous cell carcinoma. Therefore, it could be a possible new therapeutic option for patients with highly malignant parotid tumors that have a poor prognosis.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：唾液腺癌 PD-L1

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

唾液腺癌は、頭頸部癌の約 5%程度と非常に頻度が低いうえに、多彩な組織型によって予後は著しく異なっており、疾患特異的 5 年生存率が 100%近いものから 20%に満たない高悪性の組織型もある。また、同じ組織型であっても組織亜型が存在し、悪性度が異なる。したがって、唾液腺癌は、頭頸部扁平上皮癌のように病期分類のみで治療方針が決定できず、組織学的悪性度も重要な予後因子になる。免疫チェックポイント阻害薬であるヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体である Nivolumab の頭頸部扁平上皮癌に対する有効性が示され[1]、2017 年 3 月に再発又は遠隔転移を有する頭頸部がんにも適応が拡大された。

頭頸部非扁平上皮癌の代表である唾液腺癌の治療は手術的切除が第一選択である。しかし、HNSCC と違って比較的若年者にも罹患することから、耳下腺内や顎下腺のすぐ浅層を走行する顔面神経を温存することが求められる事が多い。特に耳下腺癌においては、解剖学的に神経温存が可能な症例でも切除マージンが十分にとれないことも多く、温存手術 + 化学療法等の治療オプションの開発が切望されているが、未だ有効な方法は見いだされていない。現在、頭頸部悪性腫瘍に認可されている分子標的薬だけでなく、免疫チェックポイント阻害薬の有効性を見いだすことで、機能温存手術と組み合わせることができる化学療法の確立につながる基礎的研究になることが期待される。

2. 研究の目的

われわれは PD-L1 をはじめとした免疫環境に関与する因子の発現をみることで、PD-L1 抗体治療の際の新たなバイオマーカーを見つける。さらに、免疫担当細胞の発現と組織学的悪性度、予後との関係を検証することを目的とした。

3. 研究の方法

耳下腺癌 127 例に対して、外科的治療を施行した際に採取した手術標本を用いて、PD-L1、Ki-67(MIB-1)について免疫組織化学で発現率を検討した。免疫染色は Wei らの方法を用いた。(Wei Q: Int J Oncol, 2007)

4. 研究成果

耳下腺癌における組織型別の PD-L1 の発現率を検討した。腫瘍の組織型によって、

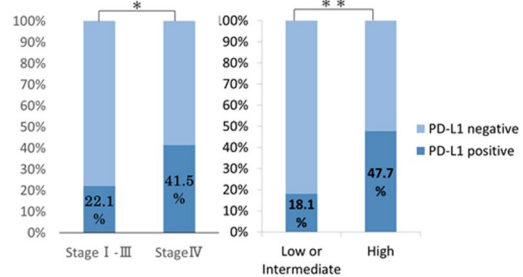
PD-L1 の発現は、大きく異なった。最も多い粘表皮がん患者 33 名中 10 例 (30.3%) が陽性であった。そのうち 14 名が高悪性、16 名が低・中悪性であった。PD-L1 は、高悪性度腫瘍の 8/14 人に対し、低/中悪性度腫瘍の 2/16 人で陽性であった。腺房細胞癌では 19 例中 5 例 (26.3%) が陽性であった。腺様嚢胞癌では 17 例中 1 例のみが陽性であった。多形腺腫由来癌は 17 例中 7 例が陽性であった。唾液腺導管癌は 10 例中 6 例が陽性であった。基底細胞腺癌は 10 例中 1 例が陽性であった。

Histological diagnosis	Positive rate
Mucoepidermoid ca.	10/33 (30.3%)
Acinic cell ca.	5/19 (26.3%)
Adenoid cystic ca.	1/17 (5.9%)
Ca. ex pleomorphic adenoma	7/17 (41.2%)
Salivary duct ca.	6/10 (60.0%)
Basal cell adenocarcinoma	1/10 (10.0%)
Epithelial-myoepithelial ca.	0/ 9 (0%)
Squamous cell ca.	4/ 4 (100%)
Myoepithelial ca.	1/ 2 (50%)
Cyst adenocarcinoma	0/ 2 (0%)
Lymphoepithelial ca.	1/ 2 (50%)
Adenocarcinoma NOS	0/ 1 (0%)
Synovial sarcoma	0/ 1 (0%)

耳下腺癌の組織学的悪性度と PD-L1 の発現率を検討した。

PD-L1 の発現は 127 人中 36 人 (28.3%) で陽性であった。Stage I~III では PD-L1 陽性が 19/86 人 (22.1%)、ステージ IV では 17/41 人 (41.4%) で、ステージ IV で有意に高い陽性率が検出された ($p < 0.05$)。

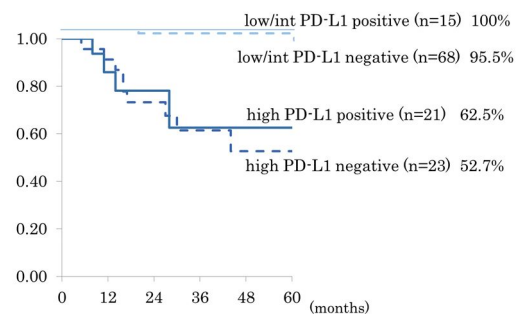
組織学的悪性度との関連で評価すると、PD-L1 は低・中悪性度の 15/83 人 (18.1%)、高悪性度の 21/44 人 (47.7%) で陽性であり、高悪性度腫瘍で有意に高い陽性率を示した ($p < 0.005$)。



耳下腺癌の 5 年疾患特異的生存率 (DSS) を PD-L1 の発現と組織学的悪性度を元に 4 群に分類し、カプランマイヤー法を用いて生存曲線を比較した。

低・中悪性度腫瘍患者では、DSS は PD-L1 陽性 (n=15) で 100%、PD-L1 陰性 (n=68) で 95.5% となり、有意差は見られなかった ($p = 0.61$)。一方、高悪性度では、DSS は PD-L1 陽性で 62.5% (n=21)、PD-L1 陰性で 52.7% (n=23) であり、有意差はなかった ($p = 0.79$)。

また、PD-L1 陽性を定義する閾値として腫瘍細胞の 10% による発現を用いた場合でも、DSS に有意差は認められなかった。



考察

耳下腺がん患者の PD-L1 陽性率は 28.3% (36/127 人) であり、進行がん患者においてその割合は高かった。PD-L1 発現は、抗 PD1 剤の有効性を考える上で、未だ議論の余地がある。PD-L1 発現は唾液腺がんの予後不良因子であることが以前に報告されている [2]。本研究では、病理組織分類に関して、扁平上皮癌、唾液腺導管癌、多形腺腫由来癌、粘表皮癌の患者の 30% 以上で PD-L1 発現が認められた。これらは今回の対象の約 50% を占める。組織学的悪性度で分類すると、PD-L1 陽性率は、低・中悪性度よりも高悪性度で有意に高かった (47.7% vs. 18.1%)。PD-L1 発現との関連で生存率に有意差は見られなかったが、PD-1/PD-L1 システムは高悪性度がんと密接に関連している可能性がある。今回の結果は、高悪性度耳下腺がんに対する抗 PD1 剤の有効性を示す直接的な根拠はない。しかし、PD-L1 の発現は、抗 PD-1 剤の薬理メカニズムの一端を示す可能性がある。

引用文献

1. Cohen RB, Delord JP, Doi T, et al. Pembrolizumab for the treatment of advanced salivary gland carcinoma. Findings of the phase 1b keynote-028 study. Am J Clin Oncol. 2018.
2. Mukaigawa T, Hayashi R, Hashimoto K, et al. Programmed death ligand 1 expression is

associated with poor disease free survival in salivary gland carcinomas. J Surg Oncol. 2016; 114:36-43.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕計2件(うち査読付論文 1 件/うち国際共著 1 件/うちオープンアクセス0 件)

1. 著者名 Higashino M, Kawata R, Nishikawa S, Terada T, Haginomori S, Kurisu Y, Hirose Y.	4. 巻 140 巻 2 号
2. 論文標題 Programmed death ligand-1 expression is associated with stage and histological grade of parotid carcinoma	5. 発行年 2020 年
3. 雑誌名 Acta Otolaryngologica	6. 最初と最後の頁 175-180
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1080/00016489.2019.1683604.	査読の有無 有
オープンアクセス あり	国際共著 該当しない

-
〔学会発表〕計3件(うち国際学会1件)

1. 発表者名 東野 正明
2. 発表標題 当科における耳下腺癌の臨床と PD-L1 抗体の発現率について
3. 学会等名 第 42 回日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2018 年

1. 発表者名 東野 正明
2. 発表標題 耳下腺癌における PD-L1 抗体の発現
3. 学会等名 第 31 回日本口腔咽頭科学会
4. 発表年 2018 年

1. 発表者名 Masaaki Higashino, Ryo Kawata, Shuji Nishikawa, Tetsuya Terada, Shin-ichi Haginomori, Yoshitaka Kurisu, Yoshinobu Hirose.
2. 発表標題 PD-L1 expression with stage and histological grade of parotid carcinoma
3. 学会等名 AAO-HNSF 2019 Annual Meeting & OTO Experience
4. 発表年 2019 年

〔図書〕計0件

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

6. 研究組織

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会 なし

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況 なし

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Masaaki Higashino, Ryo Kawata, Shuji Nishikawa, Tetsuya Terada, Shin-ichi Haginomori, Yoshitaka Kurisu, Yoshinobu Hirose	4. 巻 140
2. 論文標題 Programmed death ligand-1 expression is associated with stage and histological grade of parotid carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta oto-laryngologica	6. 最初と最後の頁 175-180
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/00016489.2019.1683604	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3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Masaaki Higashino, Ryo Kawata, Shuji Nishikawa, Tetsuya Terada
2. 発表標題 PD-L1 expression with stage and histological grade of parotid carcinoma
3. 学会等名 AAO-HNSF Annual Meeting & OTO Experience（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東野正明
2. 発表標題 当科における耳下腺癌の臨床とPD-L1抗体の発現率について
3. 学会等名 日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 東野正明
2. 発表標題 耳下腺癌におけるPD-L1抗体の発現
3. 学会等名 日本口腔咽頭科学会
4. 発表年 2018年～2019年

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------