

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：82812

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K17187

研究課題名(和文) 口腔がん組織マイクロアレイによる免疫プロファイリングで免疫療法を適切におこなう

研究課題名(英文) Immunoprofiling with Oral Cancer Tissue Microarrays for Appropriate Immunotherapy

研究代表者

渡部 幸央 (Watabe, Yukio)

地方独立行政法人東京都立病院機構東京都立多摩総合医療センター(臨床研究・教育研修センター臨床研究部)
・ 歯科口腔外科・医員

研究者番号：50733490

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)：口腔がんのがん免疫と予後について調査するために、患者毎のSystemic inflammatory responseを末梢血採血から算出した。Lymphocyte-to-monocyte ratio、prognostic nutritional indexが口腔がん患者の全生存との関連した。続いて口腔がん組織マイクロアレイによる免疫プロファイリングを実施した。免疫染色をおこない陽性細胞数の定量化をおこなった。さらにSystemic inflammatory responseとAI予測ソフトウェアを用いて免疫に関与する口腔がん予後予測モデルを作成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果から口腔がん患者におけるがん免疫と患者予後との関連が明らかになった。特にがん免疫を栄養指数の観点からアプローチすることで口腔がん患者の栄養指数の重要性が示唆された。口腔がん組織マイクロアレイによる網羅的な免疫関連タンパク質の解析により口腔がん患者の免疫プロファイリングが可能であった。特に組織マイクロアレイをバーチャル病理スライド化しAIで解析したことで短時間に多数のデータを取り扱えた。また多数データを予測分析ソフトウェアで解析することで容易に予測式を得ることが可能であった。

研究成果の概要(英文)：To investigate the relationship between cancer immunity and oral cancer prognosis, we calculated each patient's systemic inflammatory response from peripheral blood samples. The results showed that the lymphocyte-to-monocyte ratio and the prognostic nutritional index were associated with overall survival in oral cancer patients. We then performed immunoprofiling of oral cancer patients using tissue microarray immunostaining for CD3, CD4, CD8, CD10, CD20, CD45, CD57, CD68, CD141, CD163, and FOXP3m and quantified the number of positive cells for each by applying HALO AI. In addition, the systemic inflammatory response calculated from peripheral blood data was measured for each patient. Using the above immune profiling, we developed an immune-related oral cancer prognostic model using AI prediction software. Using AI prediction software, the above immune profiling was used to create a predictive model of immune-related oral cancer prognosis.

研究分野：口腔がん

キーワード：口腔がん がん免疫 組織マイクロアレイ AI

1. 研究開始当初の背景

口腔がんは早期に根治治療をおこなっても再発や転移を来す場合があり、救済手術による摂食・嚥下障害や審美障害、化学療法の毒性による QOL の低下が避けられない。免疫チェックポイント阻害剤である抗 PD-1 モノクローナル抗体ニボルマブが再発や転移を有する頭頸部癌に薬事承認されたことで免疫療法が脚光を浴びた。しかし免疫チェックポイント阻害剤は高額であり奏効率も低いため、適切な患者選択が重要である。治療前に臨床効果を予測するバイオマーカーの同定が臨床的にも医療経済的にも求められていた。

2. 研究の目的

口腔がん患者のがん免疫に着目し、日常臨床で用いられる末梢血採血データおよび組織マイクロアレイを用いてがん免疫と予後予測を反映するバイオマーカーの探索をおこなった。

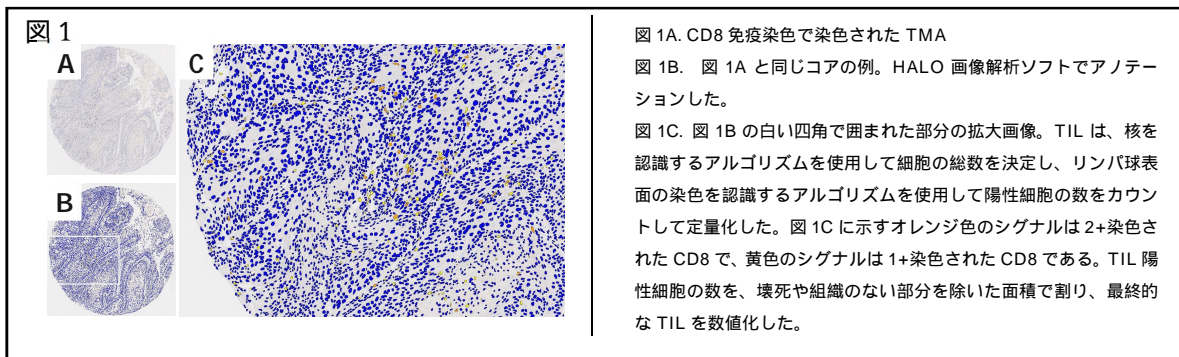
3. 研究の方法

末梢血採血データを用いた口腔がん患者とがん免疫との関連研究

口腔がん患者の術前末梢血採血データから、がん免疫と予後との関連が示唆されている Prognostic nutritional index (PNI) を算出し、さらに全身性炎症反応の指標となる好中球数/リンパ球数比 (NLR)、血小板数/リンパ球数比 (PLR)、リンパ球数/単球数比 (LMR) と予後予測における有用性を比較検討した。

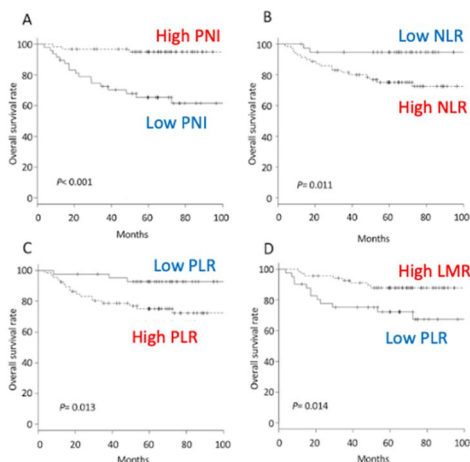
口腔がん組織マイクロアレイを用いた腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) の定量化研究

根治手術をおこなった口腔がん組織パラフィンブロックから腫瘍浸潤部を直径 2 ミリのコアを採取し組織マイクロアレイを作成した。CD3、CD4、CD8、CD10、CD20、CD45、CD57、CD68、CD141、CD163、FOXP3m の免疫染色をおこない、パーチャルスライド化し HALO AI を応用しそれぞれの陽性細胞数の定量化をおこなった (図 1)。



4. 研究成果

末梢血採血データを用いた口腔がん患者とがん免疫との関連研究



根治手術が行われた連続した口腔扁平上皮癌患者 203 人を対象に、レトロスペクティブ研究を実施した。PNI と全身性炎症反応を患者毎に算出し、その予後予測における有用性を評価した。カプランマイヤー曲線とログランク検定により、PNI ($P < 0.001$)、NLR ($P = 0.011$)、PLR ($P = 0.013$)、LMR ($P = 0.014$) は、全生存と有意に関連していた。多変量解析では、PNI が口腔扁平上皮癌患者の独立した予後因子であることが確認された ($P = 0.029$)。予後予測の有用性評価のため時間依存性受信者動作特性曲線解析を実施したところ、PNI は NLR、PLR、LMR よりも継続的に優れていた。結論として、本研究は、根治手術を受けた OSCC 患者において、PNI が独立した予後バイオマーカーになることを示唆した。

口腔がん組織マイクロアレイを用いた腫瘍浸潤リンパ球（TIL）の定量化研究

組織マイクロアレイデータから算出した各 TIL の陽性細胞数および PNI、NLR、PLR、LMR と病理組織学的パラメーターを用いて AI 予測分析ツールである「Prediction one」で口腔がん患者の予後予測モデルを構築した。分類精度（AUC）は 94.62% と予測モデルの精度は良好であった。また、項目の寄与度は上位から CD4 陽性数、CD3 陽性数、病理学的頸部リンパ節転移、後発頸部リンパ節転移、NLR の順となった。

< 引用文献 >

Y. Watabe, K. Aoki, H. Ichikawa, H. Matsuzaki, A. Ito, J.I. Tanaka, I. Kamiyama, S. Shigematsu :
A preoperative prognostic nutritional index is a prognostic indicator in oral squamous cell carcinoma patients undergoing radical surgery. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 50(11) 1413-1421, 2021.

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 4件）

1. 著者名 Watabe Yukio, Shinagawa Shota, Shigematsu Shiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Surgery for Cystadenoma of the Retromolar Pad Area With Reconstruction Using a Buccal Fat Pad Flap: A Case Report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cureus	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7759/cureus.27314	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 Y Watabe, K Aoki, H Ichikawa, H Matsuzaki, A Ito, J.I. Tanaka, I Kamiyama, S Shigematsu	4. 巻 50
2. 論文標題 A preoperative prognostic nutritional index is a prognostic indicator in oral squamous cell carcinoma patients undergoing radical surgery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	6. 最初と最後の頁 1413-1421
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijom.2021.01.009	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 Watabe Yukio, Matsuzaki Yusuke, Shigematsu Shiro	4. 巻 32
2. 論文標題 Trismus caused by scarring from refractory major recurrent aphthous stomatitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 101-103
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajoms.2019.05.003	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 松崎 勇佑, 渡部 幸央, 丹羽 順子, 小林 大輔, 神山 勲, 重松 司朗	4. 巻 64
2. 論文標題 V-Y Advancement Flapにより再建した上唇部基底細胞腺癌の1例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本口腔外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 655-660
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5794/jjoms.64.655	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7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Yukio Watabe, Yusuke Matsuzaki, Shiro Shigematsu
2. 発表標題 Prognostic value of quantification of tumor Infiltrating lymphocytes using oral cancer tissue microarray
3. 学会等名 The 67th Congress of the Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 品川翔太、渡部幸央、井比陽佳、小池将人、関川翔一、神山 勲、重松司朗
2. 発表標題 臼後部に発生した嚢胞腺腫の1例
3. 学会等名 第207回日本口腔外科学会関東支部学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 関川翔一、井比陽佳、品川翔太、渡部幸央、小池将人、神山 勲、重松司朗
2. 発表標題 上顎骨に発生し、急速に増大した骨形成線維腫の1例
3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小池将人、井比陽佳、品川翔太、関川翔一、渡部幸央、神山 勲、重松司朗
2. 発表標題 Nivolumab投与後にスティーブンス・ジョンソン症候群を生じた下顎歯肉癌の1例
3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井比陽佳、品川翔太、小池将人、関川翔一、渡部幸央、神山 勲、重松司朗
2. 発表標題 口腔原発腺様嚢胞癌 7 例の検討
3. 学会等名 第208回日本口腔外科学会関東支部学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡部幸央、小林大輔、神山勲、市川秀樹、伊藤亜希、田中潤一、青木一充、松崎英雄、重松司朗
2. 発表標題 口腔癌の予後予測における血液生化学的所見を組み合わせた非侵襲的栄養評価法の有用性
3. 学会等名 第63回公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡部幸央、神山勲、市川秀樹、伊藤亜希、田中潤一、青木一充、松崎英雄、重松司朗
2. 発表標題 口腔癌患者の予後予測におけるSystemic inflammatory scoreの有用性に関する多施設後ろ向き研究
3. 学会等名 第37回公益社団法人日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 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
---------	---------