

令和 6 年 5 月 1 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10040

研究課題名(和文) 口腔扁平上皮癌頸部リンパ節転移被膜外浸潤メカニズムの分子生物学的検討

研究課題名(英文) Molecular biological analysis of extracapsular spread of cervical lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma/

研究代表者

山田 慎一 (Yamada, Shin-ichi)

富山大学・学術研究部医学系・准教授

研究者番号：50380853

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)：被膜外浸潤の進展度分類を作成し、その有用性を報告するとともに、そのメカニズムを明らかにすることを目的とした。しかしながら、頸部リンパ節転移例で、被膜外浸潤を呈する症例は進行癌が多いこともあり未治療の標本を得ることは困難である。頸部リンパ節転移被膜外浸潤58例についてPD-L1の発現を免疫組織学的染色を行い検討した。58例と対象症例が少ないこともあり、PD-L1の発現は認められていても、進展度分類との間に有意な相関は認められなかった。また、高齢口腔癌患者の治療においては、治療選択の基準が重要であり、標準治療が行えた群のG8スコアのカットオフ値は10.5であり、PSとともに予後予測因子となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔癌における頸部リンパ節転移の被膜外浸潤は術後再発高リスク因子であり、予後に直結するものであり、その術後補助療法は非常に侵襲が強い。本検討では、被膜外浸潤進展度を3つに分類し、現在、免疫チェックポイント阻害剤の適用基準であるPD-L1の発現との相関を検討した。明らかな相関性は認められなかったが、検討症例数が少数にとどまったことが要因と考えられ、症例を集積した検討が望まれる。また、高齢口腔癌患者における治療選択の基準となる指標としてG8スコアの有用性を明らかにした。高齢口腔癌患者の発症頻度は増加しており、高齢口腔癌患者の治療を検討する上で、有用な知見であると言える。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to create a classification of the degree of progression of extracapsular invasion, report its usefulness, and clarify its mechanism. However, it is difficult to obtain untreated specimens of cervical lymph node metastasis, as many cases with extracapsular invasion are advanced cancers. The expression of PD-L1 was investigated using immunohistological staining in 58 cases of cervical lymph node metastasis and extracapsular invasion. Due to the small number of target cases (58 cases), even though PD-L1 expression was observed, no significant correlation was observed with the stage classification. Furthermore, in the treatment of elderly oral cancer patients, criteria for treatment selection are important, and the cut-off value for the G8 score in the group that was able to receive standard treatment was 10.5, which was a prognostic factor along with PS.

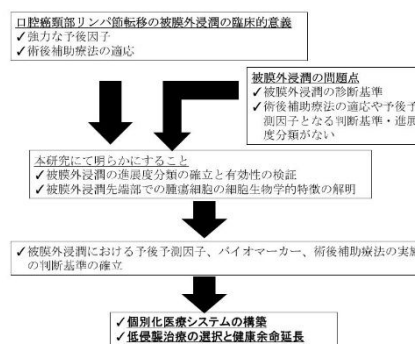
研究分野：口腔癌

キーワード：口腔癌 頸部リンパ節転移 被膜外浸潤 PD-L1 高齢者 G8

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

口腔癌治療において頸部リンパ節転移の様式は、予後の推測や術後の補助療法を検討していく上で極めて重要な因子である。頸部リンパ節転移症例に対して頸部郭清術を施行したにも関わらず郭清範囲内外の再発、あるいは遠隔転移より予後不良となる症例がみられる。従って、口腔癌の予後を向上させるためには頸部リンパ節転移の制御と予後予測因子の探索は重要である。これまでに頸部リンパ節転移に関する報告において転移リンパ節個数、分化度、対側リンパ節転移、被膜外浸潤個数、頸部リンパ節転移の転移レベル、郭清されたリンパ節個数に対する転移リンパ節個数の比などが報告されている。なかでもリンパ節転移における被膜外浸潤は術後再発高リスク因子とされ強力な予後因子のひとつとされている。そのため、被膜外浸潤を含む術後再発高リスク群に対しシスプラチンを用いた術後化学放射線療法(CCRT)の有用性が示され、これが標準治療として広く行われている。しかしながら、この被膜外浸潤において CCRT の適応を決定するための指標となる進展度の分類あるいは予後因子についての報告は少ない。従って、術後補助療法の指標を確立するために頸部リンパ節転移被膜外浸潤における以下の進展度分類を設定した。



Type A:腫瘍細胞が被膜を貫通あるいは被膜が消失し腫瘍が直接被膜外に露出しているが、被膜外への進展はほとんどみられないもの。

Type B:腫瘍が被膜を破壊し、周囲の脂肪組織への浸潤が顕微鏡的に確認できるもの。

Type C:周囲の脂肪組織あるいは筋組織内に腫瘍細胞が広範囲にみられるもの。

この進展度分類と予後との関連を検討し Type C>B>A と有意に予後不良となり、その有用性を明らかにしてきた。しかしながら、被膜外浸潤の浸潤先端部の腫瘍細胞の細胞生物学的特徴を検討した報告は少ない。従って、浸潤先端部の腫瘍細胞の遺伝子発現プロファイルを明らかにすることは被膜外浸潤の進展メカニズムを明らかにする上で意義深いものと考えられる。

2. 研究の目的

各進展度における浸潤先端部の腫瘍細胞の遺伝子発現プロファイルを検討することで、被膜外浸潤の分子生物学的なメカニズムを明らかになり、癌細胞の転移・浸潤能の抑制、治療抵抗性の改善、予後予測因子あるいは術後補助療法の適用に関する指標が確立され、個別化医療システムの構築が期待される。また、有害事象の出現を抑えた低侵襲で効果的な治療が期待でき、健康余命の延長にもつながるものと考えられる。また、特に手術を主体とした標準治療の選択に関連する項目を明らかにすることとした。また、高齢口腔癌患者では標準治療として CCRT を行うことがあるが、この標準治療を行う上で、治療適応となるかどうかの判断基準を確立する必要がある。高齢者機能評価、特に G8 スクリーニングツールに注目し検討を行い、治療選択の基準となり得るか検討することで、健康余命の延伸に繋がるものと考えられる。

3. 研究の方法

術前治療が行われていない口腔扁平上皮癌頸部リンパ節転移の被膜外浸潤陽性例について薄切標本ならびに臨床病理学的因子を収集して、進展度分類との関連性について検討した。特に近年、免疫チェックポイント阻害薬が口腔癌治療にも導入されており、この免疫チェックポイント阻害薬と他の抗がん薬との併用の可否の基準となる PD-L1 の発現との関連を、PD-L1 の免疫組織化学的染色を行い検討した。なお、本研究では、PD-L1 の免疫組織化学的染色は SRL に外部委託した。加えて高齢口腔癌患者における標準治療選択に関連する因子の検討を統計学的に行った。特に自立期間について注目を行い検討した。生存率を Kaplan-Myer 法で算出し、Log-rank 検定を行った。また、G8 スコアのカットオフ値の算出は ROC 解析を行い算出し、多変量解析は Cox の比例ハザードモデルを用いて検討を行った。

4. 研究成果

頸部リンパ節転移の被膜外浸潤例は、進行癌に分類され、手術までの待機期間中に術前化学療法を実施する症例も多いために、未治療の標本を集積することは困難であった。58 例について、PD-L1 の発現を免疫組織化学的染色を行い検討した。PD-L1 の発現は確認されたが、臨床病理学

的因子や被膜外浸潤進展度分類との統計学的な有意な関連は認められなかった。より症例を集積した検討が必要であると考えられた。高齢口腔癌患者の治療態度、特に根治的治療と非根治的治療の境界についてはG8スコアに注目して検討し、10.5で分岐することが明らかとなり、また、G8スコアのカットオフ値を10.5とした場合、これらが、PSとともに全生存や自立生存と関連し、治療選択因子とともに予後予測因子にもなり得ることを明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
研究分担者	栗田 浩 (Kurita Hiroshi) (10273103)	信州大学・学術研究院医学系・教授 (13601)	
研究分担者	柳本 惣市 (Yanamato Souichi) (10315260)	広島大学・医系科学研究科(歯)・教授 (15401)	
研究分担者	長谷川 巧実 (Hasegawa Takumi) (50546497)	神戸大学・医学研究科・准教授 (14501)	
研究分担者	梅田 正博 (Umeda Masahiro) (60301280)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・教授 (17301)	
研究分担者	桐田 忠昭 (Kirita Tadaaki) (70201465)	奈良県立医科大学・医学部・教授 (24601)	

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