

令和 2 年 6 月 30 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16870

研究課題名(和文) 頭頸部癌微小環境における糖代謝と免疫マーカー発現の関連性の検討

研究課題名(英文) Relationship between metabolic heterogeneity and immune marker expressions in head and neck cancers

研究代表者

菊地 正弘(Kikuchi, Masahiro)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：90443564

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)：腫瘍微小環境におけるPD-L1の発現評価は、生命予後や抗PD-1薬の効果予測に有用であるとされるが、その発現は不均一であり、生検検体による評価では不十分である。非侵襲的なPD-L1発現評価が可能か、頭頸部癌に対しFDG PET検査ならびに末梢血可溶性PD-L1を測定し、手術検体と比較検討を行った。結果、SUVmaxが高値でFDG集積が不均一な腫瘍は免疫細胞のPD-L1発現が高く、末梢血可溶性PD-L1値は免疫細胞PD-L1発現と相関した。一方で、腫瘍細胞PD-L1発現との関連は認めなかった。FDG PETならびに末梢血可溶性PD-L1測定により免疫細胞PD-L1発現の予測が可能である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腫瘍微小環境における免疫細胞のPD-L1発現の役割は不明であるが、腫瘍細胞のPD-L1発現と同様、腫瘍浸潤リンパ球の活性を抑制する役割があると考えられている。FDG PET検査ならびに末梢血可溶性PD-L1測定は非侵襲的な検査であり、手術前に腫瘍内の免疫細胞のPD-L1発現を評価することが可能である。これらは頭頸部癌患者の生命予後予測ならびに抗PD-1薬・抗PD-L1薬といった免疫チェックポイント阻害剤の効果予測の新たなバイオマーカーになることが期待される。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to evaluate pre-operative FDG PET/CT texture features and soluble PD-L1 (sPD-L1) expression in circulation as a factor predicting PD-L1 expression in tumor-microenvironments in patients with head and neck squamous cell carcinoma who underwent definitive surgery. PD-L1 expression in surgically resected specimens were evaluated using immunohistochemistry and compared with PET texture features (SUV and textural indices) and sPD-L1 concentration in preoperative serum using enzyme-linked immunosorbent assay. Patients with high SUVmax, patients with high metabolic heterogeneity, and patients with high serum level of sPD-L1 showed high PD-L1 expression in immune cells.

Preoperative FDG PET/CT texture features and serum level of sPD-L1 were predictive markers for PD-L1 expressions of immune cells.

研究分野：頭頸部癌免疫

キーワード：頭頸部癌 FDG PET 糖代謝 不均一 PD-L1 免疫細胞 バイオマーカー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

抗 programmed cell death 1 (PD-1) 薬である nivolumab の頭頸部癌に対する奏効率は 13.3%と低く、非常に高額な同薬を効率的に使用するため効果予測のバイオマーカーの開発が望まれている。PD-1 のリガンドである programmed cell death protein ligand-1 (PD-L1) の腫瘍細胞における発現と腫瘍浸潤リンパ球 (tumor infiltrating lymphocyte; TIL) の有無が有用なバイオマーカーとされているが、PD-L1 の発現・TIL の分布は腫瘍微小環境内で非常に不均一なものであることから、一度きりの小さな生検による免疫染色 (immunohistochemistry; IHC) での評価はバイオマーカーとして限界がある。一方、近年、IHC にかわる PD-L1・TIL 評価として、陽電子放射断層撮影 (positron emission tomography; PET) を利用した免疫 PET による分子イメージングが期待されている。

2. 研究の目的

本研究は、頭頸部癌において、腫瘍内の糖代謝と腫瘍内免疫マーカーの発現に関連性があるという仮説を立て、検証するものであり、それにより FDG-PET/CT の癌診療における役割に新しい知見を付加することを目的とする。頭頸部癌における PD-L1 の発現診断と TIL 数の評価は、抗 PD-1 薬のバイオマーカーになる可能性があるだけでなく、各々生命予後予測マーカーになるとされており、それ自体で新規性が高い。一方、IHC による PD-L1・TIL の評価は、通常生検による腫瘍の一部分の評価によりなされるため、腫瘍全体の評価を行うにあたっては画像診断など新しい評価法の開発が大いに望まれるところである。FDG-PET/CT 検査は頭頸部癌に限らず多くの癌腫に対して日常診療で行われる検査であり、通常の糖代謝以外に腫瘍微小環境における免疫マーカーとの関連が解明されれば、新たな生命予後指標バイオマーカーが得られる可能性のみならず、抗 PD-1 をはじめとした免疫チェックポイント阻害剤の新たな効果予測因子として役立つ可能性がある。これは頭頸部癌領域にとどまらず他の多くの癌腫でももちろん応用可能であり、臨床医学の広い範囲に貢献すると考える。申請者は頭頸部癌治療の豊富な経験を有するだけでなく、自ら FDG-PET/CT のパラメータの解析に関わってきており、様々なパラメータを自由に試すことができるというアドバンテージがある。

3. 研究の方法

神戸市立医療センター中央市民病院で組織生検と FDG-PET/CT 後に手術を行った頭頸部癌の手術検体の免疫染色 (PD-L1, PD-1, CD68, CD8, CD3) から得られた結果と、FDG-PET/CT から得られた FDG の集積程度・代謝体積・代謝不均一性を表すパラメータの相関を検討し、免疫マーカーと強い相関を示す PET パラメータが何であるかを明らかにする。また、同一症例の治療前生検検体と手術後摘出検体の双方の IHC を行い、免疫マーカーを比較検討し、検体が小さくても全体の評価が可能かについても見極める。

4 . 研究成果

未治療口腔扁平上皮癌 44 例に対し、FDG PET/CT 検査ならびに末梢血可溶性 PD-L1 を測定し、手術検体における免疫染色による PD-L1 発現と比較検討を行った。結果、SUVmax が高値で texture analysis による FDG 集積が不均一な腫瘍は免疫細胞の PD-L1 発現が有意に高値であり、CD68 陽性細胞の腫瘍内浸潤を多く認めた。また、末梢血可溶性 PD-L1 値は免疫細胞 PD-L1 発現と有意な正の相関を示した。一方で、FDG PET ならびに末梢血可溶性 PD-L1 値は、いずれも腫瘍細胞 PD-L1 発現との関連は認めなかった。腫瘍微小環境における免疫細胞の PD-L1 発現の役割は不明であるが、腫瘍細胞の PD-L1 発現と同様、腫瘍浸潤リンパ球の活性を抑制する役割があると考えられている。FDG PET 検査ならびに末梢血可溶性 PD-L1 測定は非侵襲的な検査であり、手術前に腫瘍内の免疫細胞の PD-L1 発現を評価することが可能であることが本研究で判明した。また、本研究において、糖代謝が不均一な腫瘍、あるいは、腫瘍内に CD68 陽性細胞が多く浸潤する腫瘍は有意に生命予後が不良である結果が得られた。このことから、FDG PET 検査ならびに末梢血可溶性 PD-L1 測定は、頭頸部癌患者の生命予後予測ならびに抗 PD-1 薬・抗 PD-L1 薬といった免疫チェックポイント阻害剤の効果予測の新たなバイオマーカーになることが判明した。一方で、同一症例の治療前生検検体と手術後摘出検体の双方の IHC による免疫マーカーを比較検討した結果、治療前の生検検体では、TIL 数・PD-L1 の発現率ともに手術後摘出検体に比べ有意に低い結果となり、生検検体による免疫マーカー発現評価は過小評価になることが判明した。よって、小さな生検検体から免疫マーカーの発現をするのではなく、FDG PET 検査ならびに末梢血可溶性 PD-L1 測定により、腫瘍全体の免疫マーカー発現を予測し、生命予後予測に役立てることが重要であると結論した。

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 Hayashi K, Kikuchi M, Imai Y, Yamashita D, Hino M, Ito K, Shimizu K, Harada H, Shinohara S	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Clinical Value of Fused PET/MRI for Surgical Planning in Patients With Oral/Oropharyngeal Carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Laryngoscope	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/lary.27911.	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 該当する

1. 著者名 Kikuchi Masahiro	4. 巻 111
2. 論文標題 Clinical Usefulness of Positron Emission Tomography for Head and Neck Cancer from Current to Near Future	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Practica Oto-Rhino-Laryngologica	6. 最初と最後の頁 789～802
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.5631/jibirin.111.789	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 菊地正弘、山下大祐、篠原尚吾、原重雄、大森孝一
2. 発表標題 口腔癌微小環境における糖代謝と免疫マーカー発現の関連性の検討
3. 学会等名 第29回日本頭頸部外科学会
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
---------------------------	-----------------------	----