

令和元年6月17日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20230

研究課題名(和文) ウィルス関連頭頸部癌の腫瘍免疫応答と予後についての研究

研究課題名(英文) Immunoreaction of the head and neck carcinoma.

研究代表者

齊藤 祐毅 (Saito, Yuki)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40611009

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：PD-1阻害剤の奏効群は腫瘍遺伝子変異量(TMB: Tumor Mutation Burden)が大きく、T細胞免疫プロファイルスコア(GEP: Tcell-inflamed gene expression profile)が高い症例とされているが、臨床的指標が明らかでなかったために頭頸部扁平上皮癌528症例のTMBおよびGEPを計測し、臨床指標との関連を解析した。甲状腺乳頭癌、肺癌、悪性黒色腫を比較に用いた。結果、(1)悪性黒色腫、肺癌が頭頸部癌よりPD-1阻害剤奏効例が多いこと、高齢、進行喉頭下咽頭癌、PD-L1発現高値例はPD-1阻害剤の奏効が期待できることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
ゲノムデータを用いて臨床医のPD-1阻害剤選択に関わる因子を抽出したという点で非常に意義のある研究であると考えられる。TMBおよびGEPスコア算出方法に関しては多施設共同研究にも応用可能であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Background: The high sensitivity group of PD-1 inhibitors is considered to be a high tumor gene mutation burden (TMB) and a patient with a high T cell immune profile score (GEP). The clinical indicators of the high TMB and GEP group in head and neck squamous cell carcinoma is (HNSCC) unclear. Method: From the TCGA database, we measured TMB and GEP in 528 cases of head and neck squamous cell carcinoma and analyzed the relationship with clinical indicators. Papillary thyroid carcinoma (PTC) (405 cases), lung cancer (LC) (408 cases), and malignant melanoma (MM) (345 cases) were used for comparison. From TMB and GEP analysis, (1) MM, LC has more cases of PD-1 inhibitor response than head and neck cancer (2) Aged, advanced laryngohypopharyngeal cancer, PD-L1 high expression cases are good candidate for PD-1 inhibitors

研究分野：頭頸部腫瘍

キーワード：頭頸部腫瘍 腫瘍免疫

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

抗 PD-1 抗体を用いて PD-1/PD-L1 反応を阻害することで、腫瘍細胞が免疫から逃避する機構が解除され、その結果長期に持続する腫瘍縮小効果が非小細胞肺癌やメラノーマ、腎細胞癌で認められた。頭頸部扁平上皮癌においては臨床試験が行われ免疫療法の期待が高まっていた状況であった。その一方で PD-1 阻害剤の効果は腫瘍内の PD-L1 の免疫染色の程度からは予測できず、PD-1 阻害剤の効果予測バイオマーカーが確定していない欠点を認めていた。

2. 研究の目的

本邦上咽頭癌、中咽頭癌におけるウィルス発癌・酒タバコ発癌と癌の要因が既に区分されている東京大学耳鼻咽喉科で根治治療した症例をもとに、癌腫のバイオマーカーと宿主の免疫抑制機構、および臨床指標との比較を行うことを目的としていた。

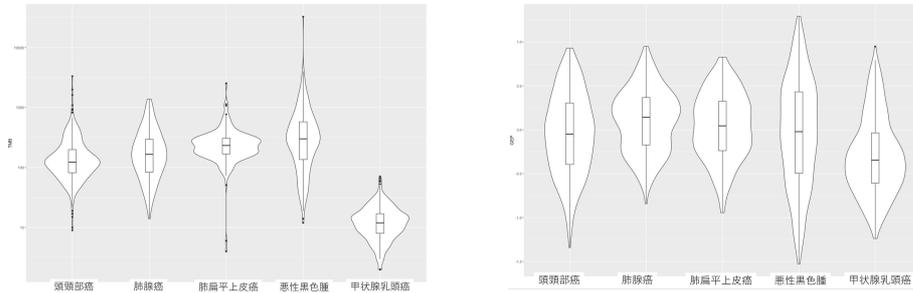
3. 研究の方法

本研究は免疫組織学的検討も行っているが、頭頸部扁平上皮癌の遺伝子変異データおよび遺伝子発現データから臨床的特徴との比較を行うこととした。

4. 研究成果

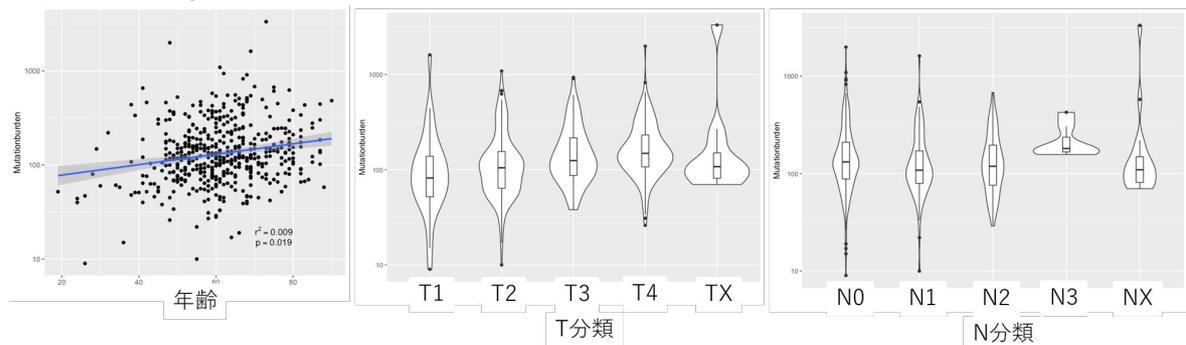
頭頸部扁平上皮癌と他癌腫との間でも PD-1 阻害剤の効果異なるため、頭頸部癌の特徴を探るため、頭頸部扁平上皮癌以外にも肺癌、肺扁平上皮癌、悪性黒色腫、甲状腺乳頭癌のそれぞれのデータに対して TMB および GEP を計測した。前3者は PD-1 阻害剤著効が多い癌腫として、甲状腺乳頭癌は PD-1 阻害剤があまり効果がない症例として選定した。

頭頸部癌の TMB は肺癌、悪性黒色腫よりは小さく、甲状腺乳頭癌よりは平均して大きい

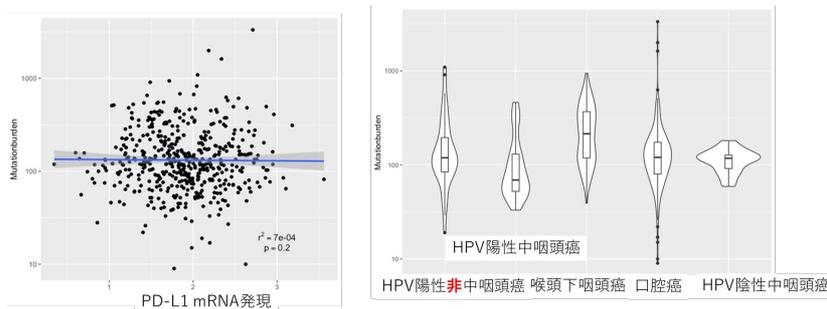


値を示した。GEP に関しては頭頸部癌は肺癌や悪性黒色腫とほぼ同様の値を示していた。

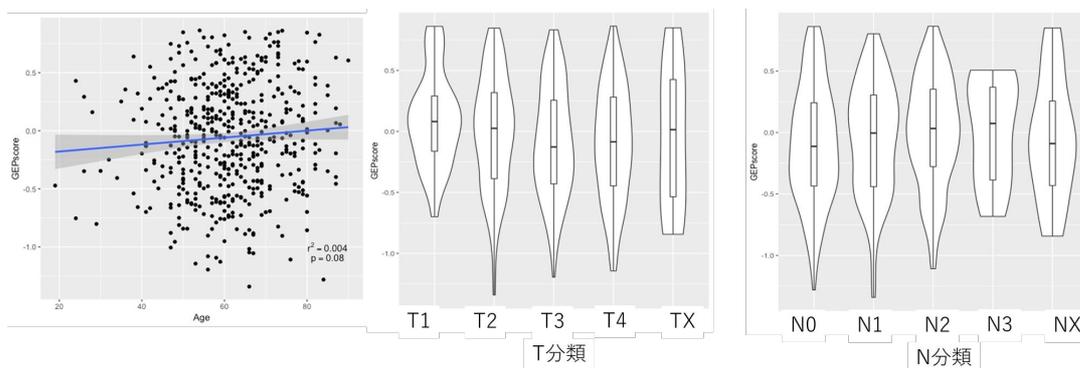
これらの結果から、TMB および GEP の観点から頭頸部癌は肺癌および悪性黒色腫よりも PD-1 阻害剤の著効例の頻度が少ない可能性が示唆され、臨床的なデータとも矛盾しないデータであると考えられた。



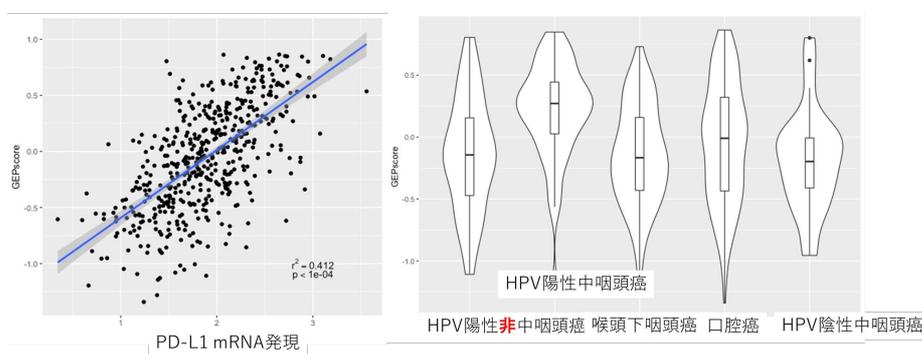
次に頭頸部扁平上皮癌の臨床指標と TMB の比較を行った。年齢の増加にともない TMB が増加すること、T 分類の進行および N 分類の進行に伴い TMB は増加していた。したがって、TMB は概ね腫瘍量の増加に伴い増加していると思われた。



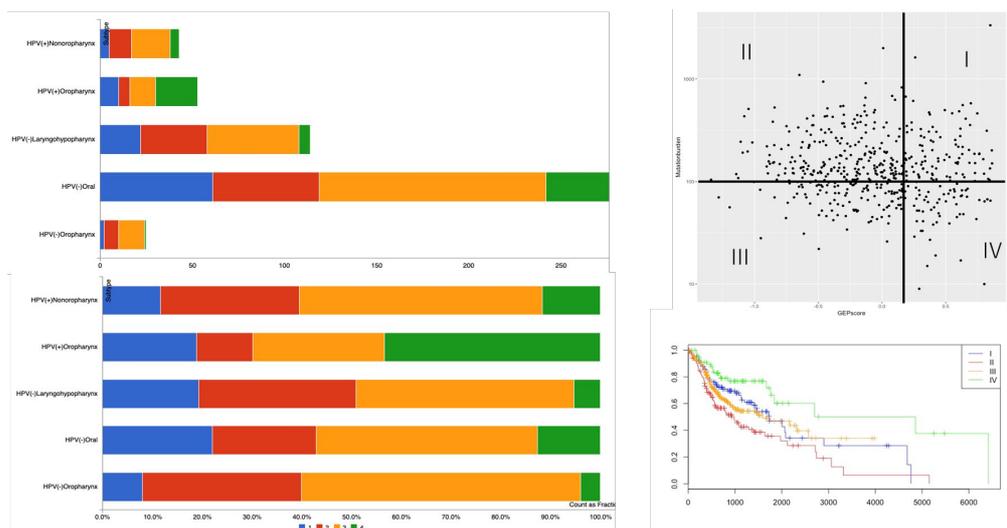
頭頸部癌のTMBはPD-L1のmRNA発現との関連は認めなかった。またHPV陽性中咽頭癌は低く、喉頭下咽頭癌が高い傾向を認めた。
 頭頸部扁平上皮癌の飲酒・喫煙率および臨床的予後との関連がゲノムデータから非常によく反映するデータと考えられた。



続いて GEP スコアとの関連を検討した。結果としては TMB の結果とは異なり、年齢による増加傾向はなく、T 分類の進行に伴い GEP スコアは低下傾向にあり、N 分類の進行に伴い GEP スコアは増加傾向であった。



GEP スコア自体は PD-L1 mRNA 発現と強い相関関係を認め、現在 PD-1 阻害剤のバイオマーカーとして PD-L1 遺伝子発現がひとつの目安と考えられているが、本結果は矛盾しない結果となった。頭頸部癌のサブクラス毎に GEP スコアを比較したところ、HPV 陽性中咽頭癌が有意に GEP スコアが高く、強い免疫反応を惹起していることから他の頭頸部癌のサブクラスとは異なる免疫反応を示していると考えられた。興味深いことに HPV 陽性中咽頭癌と HPV 陽性非中咽頭癌の GEP スコアも異なる結果であった。



以上の結果からは、頭頸部扁平上皮癌の PD-1 阻害剤の高奏功率を期待できる臨床的特徴として、PD-L1 高発現の高齢、喉頭下咽頭癌症例が候補となると考えられた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 21 件)

1. Characterization of Alternative Splicing Events in HPV-Negative Head and Neck Squamous

- Cell Carcinoma Identifies an Oncogenic DOCK5 Variant. Liu C, Guo T, Xu G, Sakai A, Ren S, Fukusumi T, Ando M, Sadat S, Saito Y, Khan Z, Fisch KM, Califano J. Clin Cancer Res. 2018 Oct 15;24(20):5123-5132
2. Radiotherapy alone and with concurrent chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: A retrospective study. Katano A, Takahashi W, Yamashita H, Yamamoto K, Ando M, Yoshida M, Saito Y, Abe O, Nakagawa K. Medicine (Baltimore). 2018 May;97(18):e0502.
3. The prognostic value of TP53 mutations in hypopharyngeal squamous cell carcinoma. Omura G, Ando M, Ebihara Y, Saito Y, Kobayashi K, Fukuoka O, Akashi K, Yoshida M, Asakage T, Yamasoba T. BMC Cancer. 2017 Dec 28;17(1):898.
4. The impact of elevated C-reactive protein level on the prognosis for oro-hypopharynx cancer patients treated with radiotherapy. Katano A, Takahashi W, Yamashita H, Yamamoto K, Ando M, Yoshida M, Saito Y, Abe O, Nakagawa K. Sci Rep. 2017 Dec 19;7(1):17805.
5. Prognostic value of ALDH2 polymorphism for patients with oropharyngeal cancer in a Japanese population. Shinomiya H, Shinomiya H, Kubo M, Saito Y, Yoshida M, Ando M, Teshima M, Otsuki N, Kiyota N, Sasaki R, Nibu KI. PLoS One. 2017 Dec 5;12(12):e0187992.
6. Prognostic value of lymphovascular invasion of the primary tumor in hypopharyngeal carcinoma after total laryngopharyngectomy. Saito Y, Omura G, Yasuhara K, Rikitake R, Akashi K, Fukuoka O, Yoshida M, Ando M, Asakage T, Yamasoba T. Head Neck. 2017 Aug;39(8):1535-1543.
7. Current status of superficial pharyngeal squamous cell carcinoma in Japan. Rikitake R, Ando M, Saito Y, Yoshimoto S, Yamasoba T, Higashi T. Int J Clin Oncol. 2017 Oct;22(5):826-833.
8. Cerebral venous sinus thrombosis during superselective intra-arterial infusion of cisplatin and concomitant radiotherapy for maxillary squamous cell carcinoma. Okamura S, Saito Y, Mori H, Yamasoba T. BMJ Case Rep. 2017 May 12;2017.
9. Clinical Value of the Epstein-Barr Virus and p16 Status in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma: A Single-Centre Study in Japan. Saito Y, Ushiku T, Omura G, Yasuhara K, Yoshida M, Takahashi W, Ando M, Fukayama M, Yamasoba T. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2016;78(6):334-343.
10. Survival impact of local extension sites in surgically treated patients with temporal bone squamous cell carcinoma. Omura G, Ando M, Saito Y, Fukuoka O, Akashi K, Yoshida M, Kakigi A, Asakage T, Yamasoba T. Int J Clin Oncol. 2017 Jun;22(3):431-437.
11. Association of the upregulated expression of focal adhesion kinase with poor prognosis and tumor dissemination in hypopharyngeal cancer. Omura G, Ando M, Saito Y, Kobayashi K, Yoshida M, Ebihara Y, Kanaya K, Fujimoto C, Sakamoto T, Kondo K, Asakage T, Yamasoba T. Head Neck. 2016 Aug;38(8):1164-9.
12. Induction Chemotherapy for p16 Positive Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. Saito Y, Ando M, Omura G, Yasuhara K, Yoshida M, Takahashi W, Yamasoba T. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2016 Mar 29;1(2):28-32.
13. 下咽頭癌症例における ALDH2 多型と飲酒量および予後についての検討 小村 豪, 安藤 瑞生, 小林 謙也, 福岡 修, 明石 健, 齊藤 祐毅, 吉田 昌史, 山嵜 達也 頭頸部癌 44 巻 4 号 Page365-369(2018.12)
14. 当科における嗅神経芽細胞腫症例の臨床的検討 明石 健, 福岡 修, 齊藤 祐毅, 安藤 瑞生, 吉田 昌史, 山嵜 達也 頭頸部外科 28 巻 1 号 Page45-50(2018.06)
15. 中咽頭扁平上皮癌に対する集学的治療と HPV 感染に関する臨床研究 頭頸部癌基礎研究会報告 藤井 正人, 太田 一郎, 菅澤 正, 水町 貴諭, 水田 啓介, 倉富 勇一郎, 大月 直樹, 鈴木 真輔, 家根 旦有, 齊藤 祐毅, 加藤 久幸, 平野 滋, 大上 研二, 下出 祐造, 小川 武則, 安松 隆治, 永澤 昌, 早川 広史 頭頸部癌 44 巻 1 号 Page18-22(2018.04)
16. ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染を合併した頭頸部癌症例 岡本 拓也, 齊藤 祐毅, 明石 健, 福岡 修, 吉田 昌史, 山嵜 達也 日本耳鼻咽喉科学会会報 121 巻 2 号 Page127-133(2018.02)
17. HPV 陽性中咽頭癌に対する低侵襲治療の展望と子宮頸癌の現状 HPV 陽性中咽頭癌に対する低侵襲治療の展望と子宮頸癌の現状 臨床試験の現状と新 TNM 分類 齊藤 祐毅 頭頸部癌 43 巻 3 号 Page311-314(2017.10)
18. 【耳鼻咽喉科疾患と生活指導-予防とセルフケア】 生活習慣と耳鼻咽喉科疾患 飲酒、喫煙 齊藤 祐毅 JOHNS 33 巻 8 号 Page955-957(2017.08)
19. 外耳道癌と耳かき頻度の相関性の検討 石浦 良平, 飯田 拓也, 柿木 章伸, 安藤 瑞生, 吉田 昌史, 齊藤 祐毅, 山嵜 達也, 光嶋 勲 頭頸部癌 43 巻 1 号 Page76-78(2017.04)
20. 喉頭温存手術が可能であった0輪状軟骨原発軟骨肉腫の1例 山村 晃司, 小村 豪, 齊藤 祐毅, 吉田 昌史, 安藤 瑞生, 二藤 隆春, 朝蔭 孝宏, 山嵜 達也 頭頸部外科 26 巻 3 号 Page383-387(2017.02)
21. Head and Neck Tumor 頭頸部腫瘍 ヒトパピローマウイルス陽性中咽頭癌 治療(解説) : 齊藤 祐毅 癌と化学療法 (0385-0684)43 巻 7 号 Page840-843(2016.07)

〔学会発表〕(計 15 件)

- 1 デジタル PCR を用いた HPV 関連中咽頭癌症例の circulating tumor DNA の検出 明石 健, 齊藤 祐毅, 安藤 瑞生 日本癌治療学会学術集会 56 回
- 2 当科における甲状腺癌咽頭後リンパ節転移症例 林 崇明, 福岡 修, 明石 健, 齊藤 祐毅, 吉田 昌史, 安藤 瑞生, 山岨 達也 2018 年日本耳鼻咽喉科学会総会
- 3 当科における甲状腺乳頭癌高危険度群に対する治療の妥当性 福岡 修, 安藤 瑞生, 明石 健, 齊藤 祐毅, 吉田 昌史, 山岨 達也 2018 年頭頸部癌学会
- 4 HPV 関連中咽頭癌のエピゲノム解析 高 DNA メチル化腫瘍の同定 安藤 瑞生, 齊藤 祐毅, 山岨 達也, Califano Joseph 2018 年頭頸部癌学会
- 5 当科において経験した乳腺相似分泌癌(MASC)症例 福岡 修, 吉田 昌史, 明石 健, 齊藤 祐毅, 安藤 瑞生, 山岨 達也 2017 年頭頸部癌学会
- 6 HPV 関連中咽頭癌の AJCC/UICC 新病期分類の有用性の検討 明石 健, 福岡 修, 齊藤 祐毅, 安藤 瑞生, 吉田 昌史, 山岨 達也 2017 年頭頸部癌学会
- 7 下咽頭癌症例における ALDH2 多型と飲酒量および予後についての検討 小村 豪, 安藤 瑞生, 小林 謙也, 福岡 修, 明石 健, 齊藤 祐毅, 吉田 昌史, 山岨 達也 2017 年頭頸部癌学会
- 8 中咽頭扁平上皮癌に対する集学的治療の効果と HPV 感染との相関に関する臨床研究 頭頸部癌基礎研究会報告 藤井 正人, 太田 一郎, 菅澤 正, 水町 貴諭, 水田 啓介, 倉富 勇一郎, 大月 直樹, 鈴木 真輔, 家根 旦有, 齊藤 祐毅 2017 年頭頸部癌学会
- 9 HPV 陽性中咽頭癌に対する低侵襲治療の展望と子宮頸癌の現状 臨床試験の現状と新 TNM 分類 齊藤 祐毅 2017 年頭頸部癌学会
- 10 下咽頭癌手術例における TP53 変異の臨床病理学的検討 小村 豪, 安藤 瑞生, 蝦原 康宏, 齊藤 祐毅, 吉田 昌史, 山岨 達也 2016 年頭頸部癌学会

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年:
国内外の別:
〔その他〕
ホームページ等 なし
6. 研究組織

(1)研究分担者
研究分担者氏名:
ローマ字氏名:
所属研究機関名:
部局名:
職名:
研究者番号(8桁):
(2)研究協力者
研究協力者氏名:
ローマ字氏名:

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。