

平成 31 年 4 月 18 日現在

機関番号：87102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20253

研究課題名(和文)共焦点顕微鏡による組織発生活源に基づく唾液腺癌分子標的マーカー及び融合遺伝子解析

研究課題名(英文)Molecular markers and fusion gene analyses in salivary gland cancer

研究代表者

中野 貴史(Nakano, Takafumi)

独立行政法人国立病院機構(九州がんセンター臨床研究センター)・その他部局等・頭頸科医師

研究者番号：20770100

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文):唾液腺癌の形態機能病理学的解析を基に分子生物学的解析を行うことを研究の目的とした。九州大学病院および九州がんセンターでの症例の収集及び臨床病理学的情報の収集を行なった。進行期中高悪性度癌では術後放射線治療が優位に局所再発が少ないという結果が得られた。また、粘表皮癌や唾液腺導管癌ではPD-L1発現の頻度が比較的高く、一方で腺様嚢胞癌はPD-L2発現の頻度が高いという結果が得られた。更に、PD-L1/L2発現が予後とも相関するという結果も同時に得られた。本研究により術後放射線治療が局所制御に寄与する可能性を示し、更に免疫療法のターゲットとなり得る分子を発現していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

唾液腺癌の有効な治療法は手術療法のみであり、有効な全身治療や十分な予後マーカーは未解明である。まず30年以上前から現在に至るまでの診療録及び組織所見を見直し予後に関係する因子を検討し、術後放射線治療が予後改善させ得ることを示した。更に、分子生物学的解析により免疫療法のターゲットとなっているPD-L1/L2発現も予後と関係することを明らかにした。これら研究成果は術後放射線治療や免疫療法が、これまで治療選択肢のなかった進行唾液腺癌患者の予後改善に貢献し得る可能性を示したため非常に意義深い。

研究成果の概要(英文):The aim of this study was to investigate the molecular analysis of salivary gland cancer based on histopathological findings. We retrospectively reviewed the medical records of patients who were diagnosed with salivary gland cancer at the Kyushu University Hospital and National Kyushu Cancer Center. Among tumors of high clinical stage and intermediate- to high-grade, adjuvant radiation therapy was correlated with local recurrence-free survival. We also showed that the relatively high frequency of PD-L1 expression in mucoepidermoid carcinoma and salivary duct carcinoma, and PD-L2 in Adenoid cystic carcinoma. In addition, PD-L1/L2 expression was associated with worse prognosis. Our results indicate that adjuvant radiation therapy is useful for improved local control and that the PD-1/PD-L1 or PD-L2 pathway may provide promising therapeutic targets against salivary gland cancer in selected patients.

研究分野：唾液腺癌

キーワード：唾液腺癌

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

1. 研究開始当初の背景

高悪性度唾液腺癌は、頭蓋底浸潤などの解剖学的理由から摘出が困難な場合や、遠隔転移症例は予後不良な場合が多い。また組織型も多彩であり症例毎の個別化治療が必須である稀な癌種であると考えられる。しかしながら外科治療が未だ治療の主役であり他臓器の様な有用な化学療法はほとんど存在しないのが実情である。一因としては、上皮細胞、筋上皮細胞など発生起源が多彩であることがあげられる。従来唾液腺癌研究では腫瘍全体で分子標的マーカー解析や融合遺伝子の検討がされてきたものの、起源細胞毎に遺伝子解析を行った研究は皆無である。

2. 研究の目的

本研究は、申請者らが従来より組織発生に関する分子生物学的解析を行ってきた経験を最大限に活かして、精密な形態機能病理学的分析を基に唾液腺癌の解析を行うことで、将来のテーラーメイド治療確立の元となる基礎の構築を目的とした。

3. 研究の方法

- 1) 症例の集積・診断確定
- 2) 臨床病理学的因子と予後の解析
- 3) 免疫組織化学染色法、in situ hybridization (ISH)法によるタンパク発現・遺伝子発現と病理組織学的因子・予後の解析
- 4) 融合遺伝子解析
- 5) 唾液腺癌細胞株を用いた病理組織学的解析および機能解析

4. 研究成果

唾液腺癌は非常に稀であり、その症例集積が困難である。九州大学病院および九州がんセンターは多くの唾液腺癌治療を行ってきた歴史があり、症例集積に最適であった。しかし、唾液腺癌は時代とともに診断が変化してきた特徴的な癌腫であるため、標本の見直しおよび現在の診断基準にあった診断に修正することが重要であった。従って、初年度および2年度目は症例の収集及び診断の確定・臨床病理学的情報の収集を行った。約30年以上前の診療録から現在に至るまでの臨床病理学的情報を得て、各症例の組織型の確定を行った。排出導管由来と考えられている粘表皮癌や唾液腺導管癌の頻度が比較的多く、介在部導管の筋上皮基底細胞由来と考えられている腺様嚢胞癌や筋上皮癌は頻度が比較的小さいという結果を得た。九州大学病院および九州がんセンターの症例の傾向はこれまでの報告とは違った傾向を認めた。更に、得られた組織を悪性度別に分類したところ約45%の症例が高悪性度に分類され、高悪性度は優位に予後が悪いという結果であった。中高悪性度進行癌症例においては術後放射線治療が局所再発制御に貢献する可能性が示唆された。しかし、高悪性度症例では術後に化学療法が行われていたものの、これまでの治療法では十分な治療効果が得られていないという結果であった。本研究結果は、第27回日本頭頸部外科学会および第119回日本耳鼻咽喉科学会にて学会発表し、The Journal of Laryngology & Otologyに掲載予定である。

臨床病理学的情報および病理組織標本の収集が可能であった症例の中から、唾液腺癌の大部分を占める組織型である、排出導管由来と考えられている粘表皮癌、唾液腺導管癌、多形腺腫由来癌、介在部導管の筋上皮基底細胞由来と考えられている腺様嚢胞癌を中心に免疫組織化学染色法およびISH法によるタンパク発現および遺伝子発現の解析を行った。PD-L1タンパク過剰発現を約37%の症例に認め、PD-L2 RNA過剰発現も約37%の症例に認めた。これら過剰発現は予後不良(疾患特異的生存率および無病生存率)と統計学的な相関を認めた。更に、約13%の症例にPD-L1およびPD-L2ともに過剰発現を認め、予後不良(疾患特異的生存率)と統計学的相関を認めた。また、排出導管由来と考えられている唾液腺癌症例の中で、遠隔転移を認めた全症例においてPD-L2過剰発現を認めた。本研究結果は第42回日本頭頸部癌学会にて学会発表し、Oral oncology (Oral oncology 2019;90:30-37)に掲載されている。尚、得られた唾液腺癌のホルマリン固定標本から解析に耐え得る十分量のcDNAを抽出することができなかつたため融合遺伝子解析を行うことは出来なかつた。また、組織発生毎の確立した唾液腺癌細胞株入手が困難であること、今回の研究期間内に唾液腺癌細胞株を樹立できなかつたことから、細胞株を用いた唾液腺癌の機能解析を行うことは出来なかつた。

以上の研究成果から、これまでに予後不良因子として考えられてきた病期や組織学的悪性度に加えて、PD-1/PD-L1およびPD-1/PD-L2経路の異常も予後不良因子となることが示唆された。また、術後放射線治療や免疫療法が、これまで治療選択肢のなかつた進行期唾液腺癌症例の予後改善に貢献することができる可能性を示したため非常に意義深い。

5. 主な発表論文等

- 1) Takafumi Nakano, Ryuji Yasumatsu, Ryunosuke Kogo, Kazuki Hashimoto, Kaori Asai, Saiji Ohga, Hidetaka Yamamoto, Torahiko Nakashima, Takashi Nakagawa.
Parotid gland carcinoma: 32 years experience from a single institute
The Journal of Laryngology & Otology. 2019 accepted

- 2) Takafumi Nakano, Katsumi Takizawa, Azusa Uezato, Kenichi Taguchi, Satoshi Toh, Muneyuki Masuda
Prognostic value of programmed death ligand-1 and ligand-2 co-expression in salivary gland carcinomas
Oral oncology. 2019;90:30-37
- 3) Ryuji Yasumatsu, Takafumi Nakano, Kazuki Hashimoto, Ryunosuke Kogo, Takahiro Wakasaki, Takashi Nakagawa.
The clinical value of serum squamous cell carcinoma antigens 1 and 2 in head and neck squamous cell carcinoma
Auris Nasus Larynx. 2019;46:135-140
- 4) Ryuji Yasumatsu, Takafumi Nakano, Masanobu Sato, Rina Jiroumaru, Kazuki Hashimoto, Ryunosuke Kogo, Takahiro Wakasaki, Torahiko Nakashima and Takashi Nakagawa
Combination of serum squamous cell carcinoma antigens 1 and 2 as potential diagnostic marker for sinonasal squamous cell carcinoma and inverted papilloma.
Head Neck. 2018;40:2583-2589.
- 5) Ryuji Yasumatsu, Masanobu Sato, Ryutaro Uchi, Takafumi Nakano, Kazuki Hashimoto, Ryunosuke Kogo, Masahiko Taura, Mioko Matsuo, Torahiko Nakashima, Takashi Nakagawa.
The treatment and outcome analysis of primary squamous cell carcinoma of the thyroid.
Auris Nasus Larynx. 2018;45:553-557
- 6) Tomoyasu Yoshihiro, Kenji Tsuchihashi, Kenta Nio, Shuji Arita, Takafumi Nakano, Ryuji Yasumatsu, Rina Jiroumaru, Hiroshi Ariyama, Hitoshi Kusaba, Yoshinao Oda, Koichi Akashi, Eishi Baba.
Lingual Alveolar Soft Part Sarcoma Responsive to Pazopanib: A Case Report.
Medicine (Baltimore). 2017;96:e8470.
- 7) Toshimitsu Nishijima, Hidetaka Yamamoto, Takafumi Nakano, Yui Hatanaka, Ken-ichi Taguchi, Muneyuki Masuda, Yoshinao Oda.
Low-grade intraductal carcinoma (low-grade cribriform cystadenocarcinoma) with tumor-associated lymphoid proliferation of parotid gland
Pathology - Research and Practice 2017;213:706-709
- 8) Takafumi Nakano, Junichi Motoshita, Fumi Sawada, Midori Okabe, Akihiro Tamae, Shinsuke Hiramatsu, Satoru Kodama, Hideki Shiratsuchi, Ryuji Yasumatsu, Torahiko Nakashima, Takashi Nakagawa.
Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in a case of olfactory neuroblastoma without anti-diuretic hormone immunoreactivity: A case report and review of the literature.
Auris Nasus Larynx 2017;44:771-774
- 9) Takafumi Nakano, Junichi Motoshita, Risa Tanaka, Midori Okabe, Akihiro Tamae, Hideki Shiratsuchi, Ryuji Yasumatsu, Torahiko Nakashima, Takashi Nakagawa.
Primary combined small cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the oropharynx with special reference to EGFR status of small cell carcinoma component: case report and review of the literature
Auris Nasus Larynx 2017;44:472-478
- 10) Ryuji Yasumatsu, Torahiko Nakashima, Masahiko Sato, Takafumi Nakano, Ryunosuke Kogo, Kazuki Hashimoto, Motohiro Sawatsubashi, Takashi Nakagawa.
Clinical management of squamous cell carcinoma associated with sinonasal inverted papilloma.
Auris Nasus Larynx. 2017;44:98-103.
- 11) 益田昌吾、中野貴史、古後龍之介、橋本和樹、安松隆治、中川尚志
高齢者頭頸部扁平上皮癌手術における POSSUM を用いたリスク評価の検討
耳鼻と臨床 2019年65巻1号 p. 11-17
- 12) 本郷 貴大、中野 貴史、打田 義則、力丸 文秀、藤 賢史、檜垣 雄一郎、田口 健一、益田 宗幸

頭頸部筋上皮癌 9 例の臨床的検討

日本耳鼻咽喉科学会会報 2018 年 121 巻 11 号 p. 1366-1372

- 13) 久我亮介、橋本和樹、内龍太郎、中野貴史、古後龍之介、安松隆治、田川哲三、中川尚志
頭頸部癌の遠隔転移に対して外科的切除を施行した症例の検討
頭頸部癌 印刷中
- 14) 本郷貴大、中野貴史、瀧澤克実、田口健一、山元 英崇、益田宗幸
鼻中隔後端に発生した Thyroid-Like Low-grade Nasopharyngeal papillary adenocarcinoma の 1 例
耳鼻と臨床 (0447-7227)64 巻 3 号 Page87-93(2018.05)
- 15) 松永 啓秀、安松 隆治、佐藤 方宣、中野 貴史、古後 龍之介、橋本 和樹、山元 英崇、
小田 義直、中川 尚志
頸部操作にて摘出しえた食道神経鞘腫の 1 例
耳鼻と臨床 (0447-7227)64 巻 1 号 Page16-22(2018.01)
- 16) 樋口 良太、中野 貴史、在田 修二、草場 仁志、古後 龍之介、瓜生 英興、安松 隆治、
中島 寅彦、中川 尚志
根治切除不能な甲状腺癌に対するレンバチニブの使用経験
耳鼻と臨床 (0447-7227)63 巻 2 号 Page47-54(2017.03)

〔雑誌論文〕(計 16 件)

〔学会発表〕(計 16 件)

〔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〕

ホームページ等

なし

6 . 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

なし

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。