

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K11404

研究課題名(和文) 簇出と神経侵襲による早期口腔癌における新規リスク分類確立と病態解析

研究課題名(英文) An analysis of budding and perineural invasion of the early oral cavity cancers

研究代表者

蝦原 康宏 (Ebihara, Yasuhiro)

埼玉医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50422291

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：早期舌扁平上皮癌の予後因子として簇出buddingに注目して研究を行った。初年度はcT1/2N0 64例を解析し、簇出が新規予後因子であることを同定し報告した。さらに次年度はanyN症例103例での解析を行い、簇出が頸部リンパ節の有無に関わらず新規予後因子であることを確認した。3年度は、深達度(DOI)の層別化によるbuddingの分布との相関を解析し、簇出の悪性度が根本原因として腫瘍の増殖能が増し、結果として深達度の増加として現れるという結果を求めた。また、併用するマーカーとしてpodoplaninの有効性を見出し論文発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

早期舌扁平上皮癌は、初診時早期であるにもかかわらず再発と不幸な転帰をたどる症例も少なくない。これまで予後因子については数多くの研究がなされてきたが決定打となる因子は同定されておらず、いまだ模索されている。そこで、今回の研究を行い、簇出が新規予後因子であることを同定し報告した。今後この指標を臨床導入することができれば、舌癌のリスク階層化に役立ち、個別に最適な治療法を提供する一助になると考える。

研究成果の概要(英文)：The study focused on budding as a prognostic factor for early-stage tongue flat epithelial carcinoma. In the first year, we analyzed 64 cases of cT1 / 2N0 and identified and reported that budding is a novel prognostic factor. Furthermore, in the next fiscal year, we analyzed 103 cases of anyN. We confirmed that budding was a novel prognostic factor with or without cervical lymph nodes. In the third year, we analyzed the correlation between budding and depth of invasion. We found that the malignancy of the budding increased the growth potential of the tumor, and as a result, the depth of invasion increased. In addition, we found the effectiveness of podoplanin as a marker to be used in combination with the budding and published a paper.

研究分野：頭頸部腫瘍

キーワード：簇出 budding 頸部リンパ節転移 予後因子 病理学的因子 深達度 DOI podoplanin

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、研究者個人に帰属します。

1.研究開始当初の背景

舌扁平上皮癌は、初診時早期癌(cT1/2N0M0)であるにもかかわらず、再発と不幸な転帰をたどる症例も少なくない。これまでも数多くの研究がなされてきたが、決定打となる予後因子は同定されておらず、いまだ模索されている。近年深達度 DOI(depth of invasion)が重要とされたが、これによっても正確な転移予測は不可能であり、臨床応用可能な早期舌癌リンパ節転移予測因子の確立は急務である。

2.研究の目的

早期癌におけるリンパ節転移予測因子として、我々は本邦の大腸癌において使用されている簇出 budding に注目した。簇出とは、癌発育先進部間質に浸潤性に存在する単個または5個未満の構成細胞からなる癌胞巣を病理学的に意味し、これは上皮間葉転換 (EMT: epithelial mesenchymal transformation) に基づく形態学的変化を現し、転移能の獲得に結びついていると考えられる。この”簇出“という病理因子を解析することで、今後のリスク評価に役立つ結果が得られるのではないかと考えた。また簇出のみで不十分な際に、補完する因子を追加検討することを第二の目的とした。

3.研究の方法

(1) 2007～15年に当院にて初回根治治療を行った舌扁平上皮癌症例 cT1/2N0 64例を解析対象とした。簇出の評価は大腸癌ガイドラインに基づき、癌発育先進部間質に浸潤性に存在する単個または5個未満の構成細胞からなる癌胞巣を簇出とし、20×10倍視野で癌発育先進部の簇出の最多部位での個数をカウントし、0～4個を Grade1、5～9個を Grade2、10個以上を Grade3とし、サイトケラチン免疫染色(AE1/AE3)を使用した(図1)。

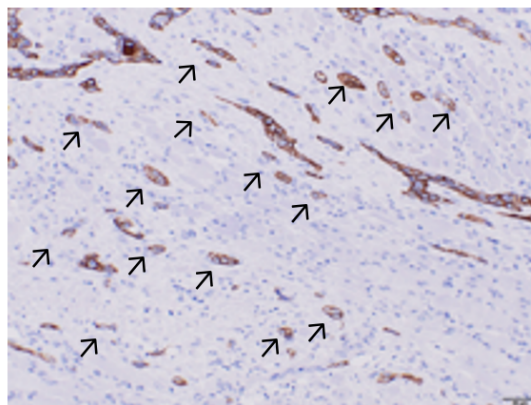


図1:簇出評価 Grade3 の例 矢印部が簇出となる

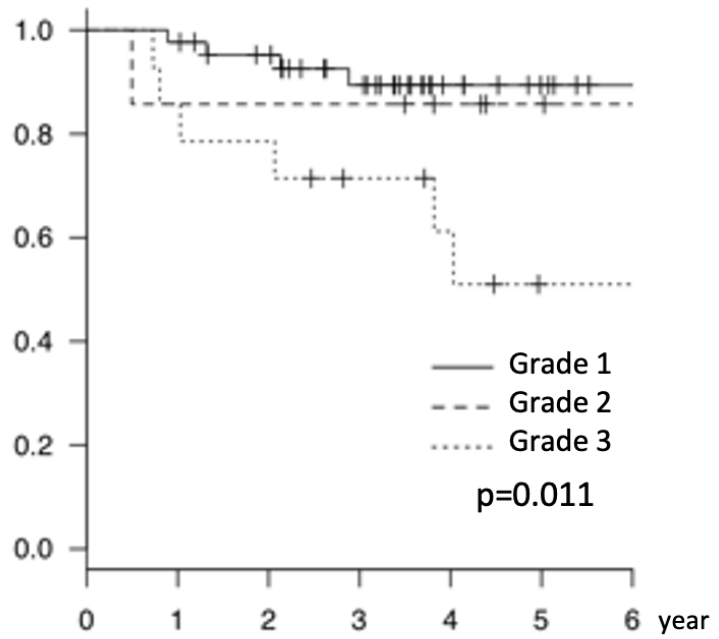
(2) 既存研究は、cN0 症例のみを対象に解析されているが、術前頸部転移評価には限界がある。cN0 症例の中に、加わる真の pN+症例が増減することで、結果が変動する危険がある。この点を回避して真の危険因子を同定するには、cN 評価に関係ない Any N 症例で解析すべきと考える。よって、2007～16年に当院にて初回根治治療を行った舌扁平上皮癌症例 T1 / 2 anyN 症例 103例を次の解析対象とした。

(3) 高簇出グループ(Grade3)がハイリスクグループであることが前研究より明らかになったとしても、低簇出グループ(Grade 1 および 2)において転移と死亡が皆無なわけではない。よって、低リスクグループにおける頸部リンパ節転移予測因子の候補として、幾つかの遺伝子の中からポドプラニン(PDPN)を取り上げ、簇出部での発現を指標として解析した。

4.研究成果

(1) 2007～15年に当院にて初回根治治療を行った舌扁平上皮癌 cT1/2N0 64 症例の 5 年全生存率

OSは62%、疾患特異的生存率DSSは78%であった。単変量解析の結果は、New cT(p=0.024)、pT(p=0.013)、New pT(p=0.003)、pDiameter(p=0.043)、v(p=0.031)、Budding Grade(p=0.018)、pathological N(p=0.011)に有意差を認めた。多変量解析の結果は、Budding Grade 3のみが頸部リンパ節転移予測因子(OR 9.55, 95%CI 1.80-50.8, p=0.008)、DSS 予後因子(HR 4.41, 95%CI 1.34-14.5, p=0.015)と有意であった(図2)。結論: Budding Grade 3は、早期舌癌の頸部リンパ節転移と生存率の予後因子であり、Budding Grade が追加治療の指標となる可能性が示された。

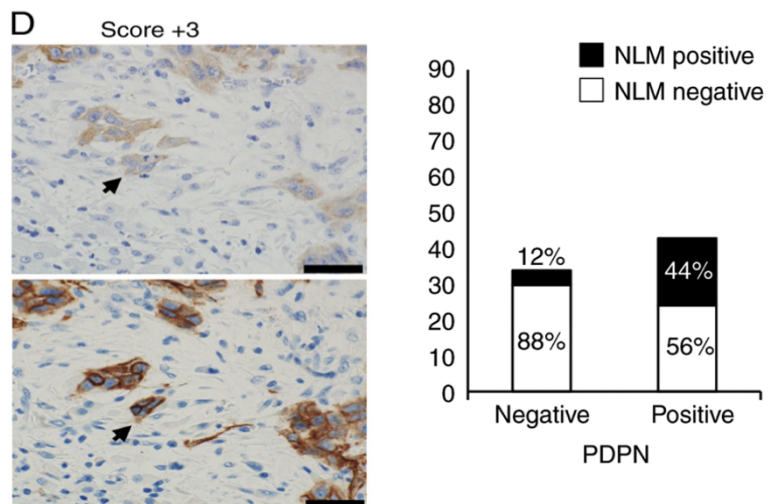


(f) DSS curve according to Budding Grade

図 2. cN0 症例における簇出グレード別疾患特異的生存率 DSS

(2) 続いて 2007~16 年の舌癌初回治療 cT1 / 2 anyN 103 例にて解析を行った。DSS に関する単変量解析の結果は、New cT(HR:3.46, p=0.024)、pT(HR:5.39, p=0.013)、New pT(HR:3.80, p=0.003)、pDiameter(HR:4.86, p=0.043)、v(HR:3.73, p=0.031)、Budding Grade(HR:2.19, p=0.018)、pathological N(HR:5.65, p=0.011)に有意差を認めた。多変量解析の結果は、前研究 cN0 症例と同じく Budding Grade 3のみが頸部リンパ節転移予測因子(OR 9.55, 95%CI 1.80-50.8, p=0.008)、DSS 予後因子(HR 4.41, 95%CI 1.34-14.5, p=0.015)となった。結論: Budding Grade 3は初診時の頸部リンパ節転移の有無に関わらず、舌癌の予後因子として重要であることが示された。

(3) 高簇出グループ(Grade3)がハイリスクグループであることは前研究より明らかになったが、低簇出グループ(Grade 1 および 2)において、予後予測補完因子としてポドプラニンに注目して解析した。簇出部でのポドプラニン発現を免疫染色を用いて解析した(図3)。結果は、頸部リンパ節転移について、ly(リンパ管浸潤)(OR 11.5, 95%CI 1.50-87.6, p = 0.02)およびポドプラニン(OR 7.07, 95%CI 1.80-27.7, p = 0.005)が有意であり(図4)、DSS についてもポドプラニン(p = 0.006)で有意差を認めた。



結論: 簇出部におけるポドプラニン発現は、低簇出舌癌におけるリンパ節転移予測因子であった。

前ページ中央 図 3. 簇出部でのポドプラニン発現 (上段サイトケラチン・下段ポドプラニン)

前ページ右 図 4. 低簇出群におけるポドプラニン(PDPN)発現有無による頸部転移(NLM)出現率

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hamada M, Ebihara Y, Nagata K, Yano M, Kogashiwa Y, Nakahira M, Sugasawa M, Nagatsuka H, Yasuda M.	4. 巻 19
2. 論文標題 2 Podoplanin is an efficient predictor of neck lymph node metastasis in tongue squamous cell carcinoma with low tumor budding grade.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncol Lett.	6. 最初と最後の頁 2602-2608
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ol.2020.11358.	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 Ebihara Y, Yoshida S, Nakahira M, Kogashiwa Y, Enoki Y, Kuba K, Inoue H, Minami K, Yasuda M, Sugasawa M.	4. 巻 1
2. 論文標題 Importance of tumor budding grade as independent prognostic factor for early tongue squamous cell carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Head and Neck	6. 最初と最後の頁 Epub
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/hed.25614	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 -
1. 著者名 Yoshida S, Nagatsuka H, Nakano K, Kogashiwa Y, Ebihara Y, Yano M, Yasuda M.	4. 巻 15
2. 論文標題 Significance of PD-L1 Expression in Tongue Cancer Development.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Med Sci. 2018 Nov 22;15(14)	6. 最初と最後の頁 1723-1730
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7150/ijms.27860	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 -
1. 著者名 Kogashiwa Y, Yasuda M, Sakurai H, Nakahira M, Sano Y, Gonda K, Ikeda T, Inoue H, Kuba K, Oba S, Ishikawa J, Enoki Y, Matsumura S, Minami K, Ebihara Y, Sugasawa M.	4. 巻 37
2. 論文標題 PD-L1 Expression Confers Better Prognosis in Locally Advanced Oral Squamous Cell Carcinoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 1417-1424
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -

1. 著者名 Minami K, Kogashiwa Y, Ebihara Y, Nakahira M, Sugasawa M, Fujino T, Yasuda M.	4. 巻 137
2. 論文標題 Human papillomavirus and p16 protein expression as prognostic biomarkers in mobile tongue cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Acta Otolaryngol.	6. 最初と最後の頁 1121-1126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016489.2017.1339327.	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 -

〔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 蝦原康宏・吉田沙織・浜田芽衣・小柏靖直・久場潔実・井上準・林崇弘・林直樹・榎木祐一郎・中平光彦・菅澤正
2. 発表標題 舌扁平上皮癌 旧T1T2 anyN 症例の簇出(budding)ならびにDOIの検討
3. 学会等名 第43回 日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 蝦原康宏・久場潔実・小柏靖直・井上準・林崇弘・中平光彦・菅澤正
2. 発表標題 舌扁平上皮癌 旧cT1/2N0症例 におけるcDOI と pDOI の相関についての検討
3. 学会等名 第30回 日本頭頸部外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 蝦原康宏・小柏靖直・久場潔実 井上 準・林崇弘・中平光彦・菅澤正
2. 発表標題 舌扁平上皮癌 旧T1T2N0 症例の 簇出(budding)ならびにDOIの層別化検討
3. 学会等名 第29回日本頭頸部外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 蝦原康宏・吉田沙織・小柏靖直・榎木祐一郎・久場潔実・井上準・林崇弘・南和彦・中平光彦・菅澤正
2. 発表標題 舌扁平上皮癌 (旧 T1/2 anyN 症例) の検討 ~ 簇出 budding を含めて ~
3. 学会等名 第42回 日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 蝦原康宏・小柏靖直・久場潔実・井上準・林崇弘・南和彦・中平光彦・菅澤正
2. 発表標題 舌扁平上皮癌 (旧T1T2症例) の 頸部リンパ節転移因子に関する検討 ~ 簇出 budding を含めて ~
3. 学会等名 第119回 日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 蝦原康宏 他
2. 発表標題 舌扁平上皮癌 T1 T2 症例の検討
3. 学会等名 第41回 日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 蝦原康宏 他
2. 発表標題 舌扁平上皮癌T1T2N0 症例の臨床・病理学検討 ~ 簇出 buddingについて ~
3. 学会等名 第28回日本頭頸部外科学会
4. 発表年 2018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
研究 分担者	小柏 靖直 (Kogashiwa Yasunao) (60633956)	埼玉医科大学・医学部・非常勤講師 (32409)	

	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 協力者	安田 政実 (Yasuda Masanori) (50242508)	埼玉医科大学・医学部・教授 (32409)	

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