

令和 2 年 5 月 31 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K17279

研究課題名（和文）治療選択を目的とした唾液腺癌のsubtype分類の確立

研究課題名（英文）Establishment of subtype classification of salivary gland cancer for treatment selection

研究代表者

吉村 卓也 (YOSHIMURA, TAKUYA)

鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・助教

研究者番号：30726758

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）：粘表皮癌と診断され、根治術を行った患者を対象に免疫組織化学にて12の因子の発現確認を行い、PEP19、HER2、MUC4、MUC6の発現が予後と関係することが明らかになった。また、単独で検討するよりもそれぞれを組み合わせることでさらに、予後予測の精度が向上することがわかった。これらのことから、粘表皮癌においてはPEP19、HER2、MUC4、MUC6を用いたsubtype分類が有用な可能性が示唆された。粘表皮癌以外の唾液腺癌においても、一定割合で各標的分子の発現が確認され、さらなる症例の蓄積が必要であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで唾液腺がんにおいて有効な分子標的薬は明らかとなっていなかったが、今回粘表皮癌ではHER2、PEP19、MUC4、MUC6の発現は明らかに唾液腺がん患者の生命予後に関係することが明らかとなった。さらにEGFRも粘表皮癌において発現が多いことから、治療対象となり得る可能性も考えられた。そのメカニズムを明らかにするためにはさらなる研究が必要であるが、今回の研究で唾液腺の治療に既存の分子標的治療薬が使用できる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：We confirm the expression of 12 factors by immunohistochemistry in patients diagnosed with mucoepidermoid carcinoma and undergoing radical surgery. In this study, we clarified that expression of PEP19, HER2, MUC4, and MUC6 was associated with prognosis. In addition, it was found that the accuracy of prognosis prediction was further improved by combining each of them rather than examining them alone. This suggests that subtype classification using PEP19, HER2, MUC4, and MUC6 may be useful in mucoepidermoid carcinoma. In other salivary gland cancers, the expression of each target molecule was confirmed at a certain rate, and further accumulation of cases was necessary.

研究分野：口腔外科学

キーワード：唾液腺がん PEP19 HER2 MUC6 粘表皮癌

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

唾液腺癌は頭頸部癌の 5%未満と高頻度の腫瘍ではないが、長期的な予後は非常に悪い。癌研究の進歩、分子標的薬の出現により癌治療は飛躍的に進歩しているにもかかわらず、唾液腺癌においては未だに切除以外に有効な治療法が確立されてない。さらに病理組織型が非常に多彩なだけでなく、同じ病理組織型でも組織学的悪性度は様々なものを含んでいる。このような複雑性にも関わらず、治療選択に有用な分類はなく、画一的な治療がなされている。

唾液腺癌と乳癌との病理組織学的類似性は以前から報告されており、実際に唾液腺癌に乳癌治療薬が奏効した報告も散見され、免疫組織化学を用いた治療選択のための subtype 分類を行うことで切除不能例での予後改善だけでなく手術回避、機能温存による QOL の改善にもつながる可能性がある。また、既存薬の利用は臨床応用、医療経済的な観点から見ても効率的である。

### 2. 研究の目的

- ・乳癌の subtype 分類をモデルとして治療選択のための唾液腺癌 subtype 分類を作成すること。
- ・唾液腺癌における PEP19 の機能や性ホルモン受容体、EGFR/HER-2 発現との関係を検討することで作成した治療選択のための subtype 分類の有用性を検証すること。

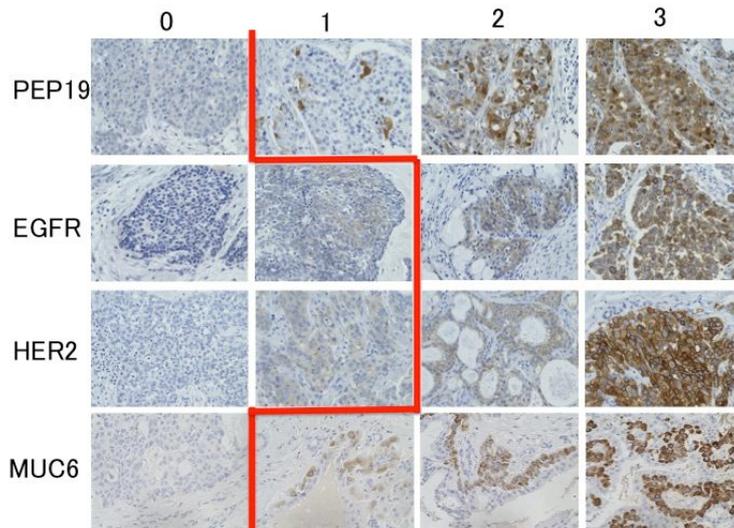
### 3. 研究の方法

(1) 鹿児島大学で唾液腺がんの診断のもと根治術が施行された唾液腺がん患者のうち、本研究に同意が得られた患者の検体を用いて免疫組織化学にて各因子の発現を確認。

( PEP19、EGFR、HER2、ER-、ER-、PgR、ADR、MUC1、MUC2、MUC4、MUC5、MUC6 )

(2) 症例数を集められた粘表皮癌に絞って各因子の発現と臨床病理組織学的因子や予後との関連を検討。まずは染色強度や範囲から 0-3 の 4 段階で評価し、カットオフ値を求めて、+ の 2 段階評価へと変更した。

(年齢、性別、部位、T stage、N stage、grade、cystic component、LV1、神経周囲浸潤、壊死像、anaplasia、細胞分裂像、切除断端、再発、腫瘍関連死など)



### 4. 研究成果

粘表皮癌と診断され、根治術を行った患者を対象に免疫組織化学にて PEP19、HER2、EGFR、AR、ER-、ER-、PgR、MUC1、MUC2、MUC4、MUC5、MUC6 などの発現確認を行い、PEP19、HER2、MUC4、MUC6 の発現が予後と関係することが明らかになった。また、それぞれを組み合わせることさらに、予後予測の精度が向上することがわかった。

## PEP19 と HER2 の組み合わせ

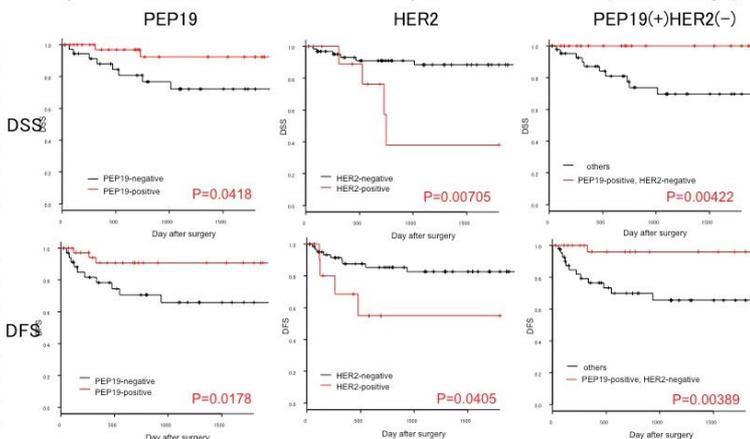
The relationship between PEP19 expression and EGFR/HER2 expression

variables	n(%)	PEP19 expression		P value
		Negative(n=36)	Positive(n=37)	
EGFR				
negative	39(53.4)	15	24	
positive	34(46.6)	21	13	0.0618
HER2				
negative	62(84.9)	32	30	
positive	11(15.1)	4	7	0.515

HR and 95%CI of each factor

PEP19		HR	95%CI
HER2	DSS	4.12	1.19-14.3
	DFS	3.81	1.15-12.6
PEP19(+)/HER2(-)	DSS	0.099	0.013-0.758
	DFS	0.153	0.034-0.687

Kaplan-Meier curves for the DFS and DSS in MEC patients within the first five years after surgery



## PEP19 と MUC6 の組み合わせ

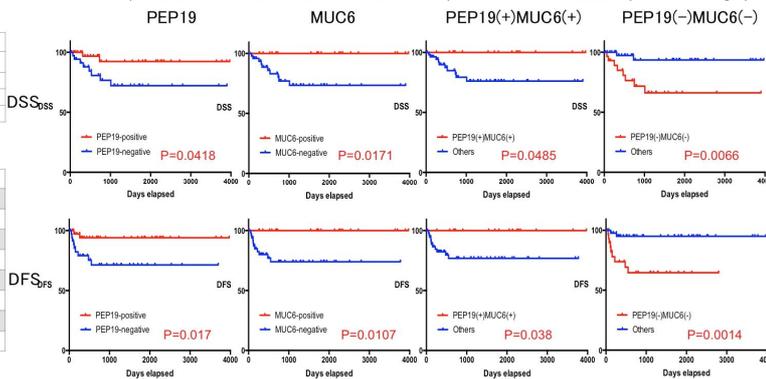
The relationship between PEP19 expression and EGFR/HER2 expression

variables	n(%)	PEP19 expression		P value
		Negative(n=36)	Positive(n=37)	
MUC6				
negative	49(67.1)	29	20	
positive	24(32.9)	7	17	0.02

HR and 95%CI of each factor

PEP19 positive		HR	95%CI
MUC6 positive	DSS	0.2359	0.072-0.773
	DFS	0.2076	0.057-0.756
PEP19(+)/MUC6(+)	DSS	0.2024	0.059-0.691
	DFS	0.2485	0.062-0.991
PEP19(-)/MUC6(-)	DSS	0.2469	0.066-0.925
	DFS	5.868	1.638-21.02

Kaplan-Meier curves for the DFS and DSS in MEC patients within the first five years after surgery



粘表皮癌以外の唾液腺癌を見てみても、一定割合で各標的分子が発現していることがわかり、PEP19、HER2、MUC6 の組み合わせが有用である可能性があるが、免疫組織化学での分類だけで治療の有効性を検討する事ができないため細胞実験が必要である。今回の研究では使用できる唾液腺癌細胞株がなく細胞実験まで行えなかったが、遺伝子の過剰発現、発現抑制の技術を用いて各種の細胞株を作成し、実験を行っていくことが必要であると考えられた。また、たくさんの標的分子の中で、1つのみ発現している症例もあり、さらに多くの施設に協力を仰ぎ、症例数を増やした大規模な研究が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Honjo K Hiraki T, Higashi M, Noguchi H, Nomoto M, Yoshimura T, Batra SK, Yonezawa S, Semba I, Nakamura N, Tanimoto A, Yamada S	4. 巻 33
2. 論文標題 Immunohistochemical expression profiles of mucin antigens in salivary gland mucoepidermoid carcinoma: MUC4- and MUC6-negative expression predicts a shortened survival in the early postoperative phase	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Histology and Histopathology	6. 最初と最後の頁 201-213
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14670/HH-11-913	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yoshimura T, Yamada S, Yokoyama S, Nozoe E, Semba I, Kurono Y, Tanimoto A, Nakamura N
2. 発表標題 A clinicopathological study and prognostic factor analysis on mucoepidermoid carcinoma.
3. 学会等名 13th Asia Congress of Oral and Maxillofacial Surgery（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉村卓也、山田壮亮、福元祥子、石畑清秀、比地岡浩志、野添悦郎、仙波伊知郎、黒野祐一、谷本昭英、中村典史
2. 発表標題 粘表皮癌におけるPEP19, EGFR, HER2発現の意義
3. 学会等名 第62回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 東翔太郎、吉村卓也、石田喬之、鈴木甫、野添悦郎、仙波伊知郎、谷本昭英、中村典史
2. 発表標題 粘表皮癌における臨床病理組織学的検討と予後予測因子
3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会総会・学術大会
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
--	---------------------------	-----------------------	----