

令和 3 年 5 月 1 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09551

研究課題名（和文）口腔癌頸部リンパ節転移被膜外浸潤進展度分類と進展メカニズムの分子細胞生物学的研究

研究課題名（英文）Molecular biological analysis of extracapsular spread of cervical lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma/

研究代表者

山田 慎一（Yamada, Shin-ichi）

信州大学・学術研究院医学系（医学部附属病院）・准教授

研究者番号：50380853

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：口腔癌の臨床病理学的研究ならびに周術口腔機能管理等の医科歯科連携の研究を行った。口腔扁平上皮癌におけるminor risk factorの検討では、腫瘍の浸潤様式と神経浸潤が予後に影響し、minor risk factorを2個以上有する症例では有意に予後不良であり術後補助療法の適応となることを明らかにした。また、口腔癌における下顎骨浸潤を予測するバイオマーカーとして浸潤様式や下顎骨と腫瘍の摂食部位での-SMAの発現が下顎骨浸潤を予測するバイオマーカーとなる可能性を明らかにした。頸部リンパ節の被膜外浸潤部におけるPD-L1の発現を免疫組織学的に検討し、被膜外浸潤の進展度との関連を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔癌治療において、再発のmajor risk factorに対しては術後補助化学療法として化学小線療法の適応が推奨されている。しかしながらminor risk factorの臨床的意義については議論の余地がある。これらの臨床的意義を明らかにしたことは術後補助療法の適応の決定に寄与する。同様に下顎骨浸潤のバイオマーカーも切除断端決定に寄与するものである。頸部リンパ節の被膜外浸潤の進展度とPD-L1の発現との関連を明らかにすることで、被膜外浸潤の進展メカニズムの解明、免疫チェックポイント阻害剤の適応などが明らかになるものである。

研究成果の概要（英文）：I conducted clinical pathological research on oral cancer and research on medical and dental collaboration such as perioperative oral management. In the clinical investigation of minor risk factors in oral squamous carcinoma, tumor mode of invasion and nerve infiltration affect the prognosis, and in cases with two or more minor risk factors, the prognosis is significantly poor and postoperative adjuvant therapy is indicated. As a biomarker for predicting mandibular invasion in oral cancer, it was clarified that the mode of invasion and the expression of -SMA at the contact area of the mandible and the tumor may be a biomarker for predicting mandibular invasion. The expression of PD-L1 in the extracapsular spread of the cervical lymph node was examined immunohistochemically, and the relationship with the degree of progression of extracapsular spread was examined.

研究分野：外科系歯学

キーワード：口腔扁平上皮癌 頸部リンパ節転移 被膜外浸潤 PD-L1

1. 研究開始当初の背景

口腔扁平上皮癌の術後再発高リスク因子として顕微鏡的切除断端陽性、頸部リンパ節転移の被膜外浸潤が確定しており、これらは術後補助療法として化学放射線療法が推奨されている。我々は被膜外浸潤の進展度分類を設定し(図1)腫瘍細胞が被膜外の脂肪組織や筋組織に広範囲に進展するタイプ(Type C)では有意に予後不良であり、その浸潤先端部に簇出(tumor budding)がみられる場合、さらに予後不良であることを示し、その進展度分類の有用性と、進展度分類と簇出を組み合わせることで更なる精度の向上を報告してきたが(図2)、その進展メカニズムは不明であった。また、口腔扁平上皮癌の minor risk factor について、その臨床的意義および術後補助療法の適応には議論の余地があった。下顎骨浸潤例において、通常は下顎骨辺縁切除や区域切除などの顎骨切除が行われるが、顎骨を切除することで審美的、咀嚼などの機能的障害が生じ、患者の術後の Quality of life は著しく低下する。これらの口腔癌に対する根治療法、標準治療は健康余命の低下にもつながるものである。

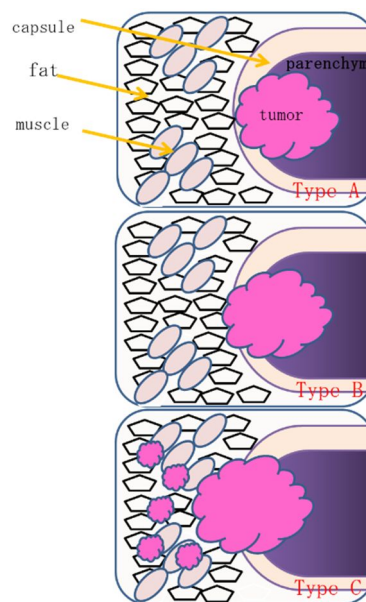


図1 被膜外浸潤進展度分類

2. 研究の目的

頸部リンパ節の被膜外浸潤の進展度分類のメカニズムを PD-L1 の発現を通して検討することで、被膜外浸潤の進展への PD-L1 の関与を明らかにし、被膜外浸潤先端部における免疫細胞浸潤の程度も検討することで、被膜外浸潤のメカニズムに寄与する因子を検索し、被膜外浸潤例による免疫チェックポイント阻害剤適応の選択に寄与する。口腔扁平上皮癌の minor risk factor の臨床的意義を明らかにすることで、major risk factor を持たないが minor risk factor を有する症例での術後補助療法の適応が明らかになる。また下顎骨浸潤の予測バイオマーカーを確立することで、下顎切除量の決定に寄与し、術後の Quality of life の向上に寄与することを目的とする。

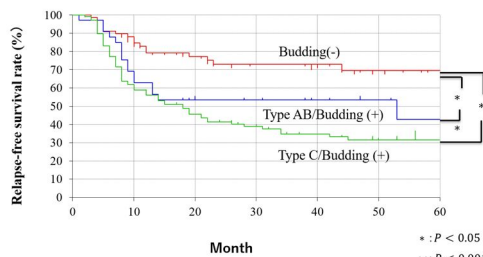


図2 被膜外浸潤進展度および簇出と無再発生存率の関係

3. 研究の方法

口腔扁平上皮癌の major risk factor を有さない症例で、各 minor risk factor の全生存率、疾患特異的生存率、無再発生存率を統計学的に単変量解析、多変量解析を行い検討した。下顎骨浸潤のバイオマーカーとなる候補を文献的に検索しリストアップし、免疫組織化学的に検討するとともに統計学的に解析し、骨浸潤の予測バイオマーカーを明らかにした。頸部リンパ節の被膜外浸潤例において、浸潤先端部での PD-L1 の発現を免疫組織化学的染色にて検討し進展度分類との関連を検討した。

4. 研究成果

口腔扁平上皮癌の minor risk factor のうち、腫瘍の浸潤様式(YK 分類)と神経浸潤が多変量解析で予後因子となることが示唆され、浸潤様式が高度であるもの、神経浸潤陽性例が予後不良であることが示された。加えて、minor risk factor を2つ以上有する症例では有意に予後不良であることが示され、major risk factor を有さない症例で、minor risk factor を2つ以上有する症例が術後補助療法の適応となる可能性が示唆された。また、口腔扁平上皮癌における下顎骨浸潤の予測バイオマーカーとして腫瘍の浸潤様式と、腫瘍と下顎骨との接触部での -SMA 発現(図3)が有意な予測因子として抽出された。頸部リンパ節被膜外進展例 54 例において免疫組織化学的に PD-L1 発現を検討

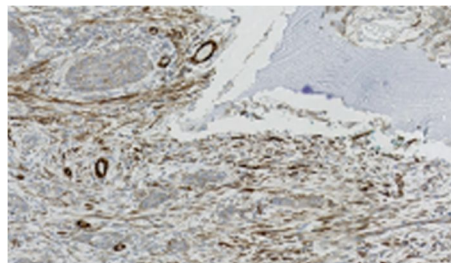


図3 扁平上皮癌と下顎骨接触部における -SMA 免疫組織学的写真

し、被膜外浸潤の程度と PD-L1 発現強度が相関する傾向が認められた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	栗田 浩 (Kurita Hiroshi) (10273103)	信州大学・学術研究院医学系・教授 (13601)	
研究分担者	大倉 正也 (Okura Masaya) (10281130)	大阪大学・歯学研究科・招へい教員 (14401)	
研究分担者	柳本 惣市 (Yanamoto Souichi) (10315260)	長崎大学・病院(歯学系)・講師 (17301)	
研究分担者	長谷川 巧実 (Hasegawa Takumi) (50546497)	神戸大学・医学部附属病院・助教 (14501)	
研究分担者	太田 嘉英 (Ohta Yoshihide) (60233152)	東海大学・医学部・教授 (32644)	
研究分担者	梅田 正博 (Umeda Masahiro) (60301280)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・教授 (17301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	桐田 忠昭 (Kirita Tadaaki) (70201465)	奈良県立医科大学・医学部・教授 (24601)	

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