

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：32645

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16568

研究課題名（和文）唾液腺導管癌のオーダーメイド医療を目指した形態学的・分子生物学的研究

研究課題名（英文）Morphological and molecular biological research aimed at personalized medicine of patients with salivary duct carcinoma

研究代表者

平井 秀明（Hirai, Hideaki）

東京医科大学・医学部・助教

研究者番号：00770744

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、新規治療法である抗HER2療法やアンドロゲン遮断療法を施行した症例を含む唾液腺導管（SDC）症例を対象とし、それらの新規治療法の効果予測因子を探索すると共に、免疫逃避分子機構の解析を行った。治療効果予測因子の探索では、EZH2の高発現がSDCのアンドロゲン遮断療法の効果不良予測因子になりうることを明らかにした。また脂質関連蛋白の臨床病理学的意義を解析し、adipophilinの発現がSDCの予後不良因子であることを示した。更に免疫微小環境の解析では、SDCにおいてPD-L1高発現が予後不良因子であ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

今回の研究で唾液腺導管癌（SDC）の予後因子や治療効果予測因子の一部が明らかになったことは、高悪性度腫瘍でかつ標準治療が確立していないSDCの治療戦略構築の一助になるものと考えられる。また、免疫微小環境のうちPD-1とPD-L1の臨床病理学的意義を明らかにしたことは、PD-1阻害薬をはじめとする免疫療法をSDCの治療に導入するにあたって有意義な基礎的データとなるであろう。

研究成果の概要（英文）：In this study, we analyzed salivary duct carcinoma (SDC) cases including patient treated with HER2- or AR-targeted therapy, and investigated predictive factors of these therapies and tumor immune microenvironment. A high expression of EZH2 in SDC was a predictor of a poor efficacy of AR-targeted therapy. A high expression of adipophilin, lipid metabolism-related protein, was associated with an aggressive histopathology and unfavorable prognosis. Furthermore, in tumor immune microenvironment, SDC cases with high PD-L1 expression showed aggressive histological features and a poor prognosis.

研究分野：人体病理学

キーワード：唾液腺導管癌 androgen receptor (AR) HER2 PD-1 PD-L1 EZH2 adipophilin FASN

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。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

唾液腺導管癌 (SDC) は、高頻度で遠隔転移を生じる極めて悪性度の高い腫瘍であるが、標準的薬物治療法が確立されていない。我々は切除不能・再発転移 SDC に対し抗 HER2 療法とアンドロゲン遮断療法の臨床試験を施行し、それぞれ 68% と 42% の高い奏効率を得た。これらの治療効果を予測するバイオマーカーの解明が望まれるが、検討した報告はほとんどなかった。また、多くの癌腫において免疫チェックポイント阻害剤の有用性が明らかになると共に、癌微小環境における炎症細胞浸潤が、癌の進展や予後、ならびに免疫チェックポイント阻害剤の治療効果と関連していることが報告されているが、唾液腺癌の領域でその基礎的な解析はほとんどなされていなかった。

### 2. 研究の目的

本研究では、抗 HER2 療法やアンドロゲン遮断療法を施行した症例を含む多数例の SDC の標本を用いて、病理組織学的検討、免疫組織化学的検索、および遺伝子解析を行い、抗 HER2 療法およびアンドロゲン遮断療法における治療効果予測因子を探索すると共に、免疫逃避分子機構の解明とそれに基づく治療法の開発を目指した。

### 3. 研究の方法

#### (1) EZH2 の機能解析と治療効果予測因子の探索

226 例の SDC を対象に、免疫組織化学的に EZH2 の発現率 (%) を評価し、高発現群と低発現群に分けた。EZH2 発現と臨床病理学的因子との関連はカイ 2 乗検定で解析した。更に、SDC 症例を抗 AR 療法群と抗 HER2 療法群、抗 AR 療法と抗 HER2 療法が行われていない従来治療群の 3 群に分けた。3 群それぞれで EZH2 の発現と全生存期間 (OS)・無増悪生存期間 (PFS) との関連を比例ハザードモデルで検討した。抗 AR 療法群と抗 HER2 療法群では、臨床的有用率 (CBR)・奏効率 (ORR) との相関についても解析した。

#### (2) 脂質関連蛋白の機能解析

多施設共同研究で病理学的に SDC と診断された 147 例を対象とし、adipophilin と FASN に対する免疫染色を行った。Adipophilin に関しては、その発現の割合 (0-100%) から症例を高発現率群 (5%) と低発現率群 (<5%) の 2 群に分けた。FASN に関しては、まずその発現を割合 (0-100%) と強度 (0-3 の 4 段階) の 2 通りで評価し、さらにこれらを掛け合わせスコア化 (0-300) したものを基に症例を高スコア群 (>120) と低スコア群 (<120) の 2 群に分けた。Adipophilin と FASN とともに、臨床病理学的因子をそれぞれの 2 群間で比較検討した。

#### (3) 癌微小環境における免疫チェックポイント分枝の臨床病理学的意義の検討

全国多施設共同研究で集積された SDC 136 例を対象とした。PD-1、PD-L1 に対する免疫染色を行い、それらの染色性について各種マーカーの相互関係や予後を含めた臨床病理学的因子との比較検討を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) EZH2 の機能解析と治療効果予測因子の探索

殆どの症例で EZH2 の発現が認められた。EZH2 高発現群は、転移、組織学的高悪性度、Ki-67 高標識率、p53 異常発現を示す比率が有意に高かった。抗 AR 療法群では EZH2 高発現症例の OS・PFS が有意に短く CBR・ORR も低かった。一方、抗 HER2 療法群と従来治療群では EZH2 の発現と予後・治療効果との関連はなかった。

今回の検討では、抗 AR 療法群でのみ EZH2 の高発現が予後不良因子かつ抗 AR 療法の効果不良予測因子であった。前立腺癌では EZH2 高発現が抗 AR 療法の耐性と関連しているとされ、抗 AR 療法に耐性を示す前立腺癌に対して抗 AR 療法と抗 EZH2 薬を併用する治験が進行中である。SDC でも EZH2 高発現と抗 AR 療法の耐性との関連が示唆され、EZH2 は抗 AR 療法の効果予測因子であるだけでなく、SDC の治療標的にもなる可能性がある。

#### (2) 脂質関連蛋白の機能解析

Adipophilin と FASN とともにほぼ全例で陽性所見が得られたが、それらの染色性は症例によって様々であった。Adipophilin 高発現率群では、高度核異型と Ki-67 高標識率を示す腫瘍の比率が有意に高かった。一方、FASN 高スコア群には、AR と FOXA1 に高発現を示す腫瘍が多かった。多変量解析にて、adipophilin 高発現は全生存率と無増悪生存率で独立した予後不良因子であった。FASN の発現は、全生存率と無増悪生存率に有意な関連性がなかった。

今回の検討で、SDC では adipophilin 高発現群は高異型度の組織像と高い細胞増殖能を示し予後不良であり、これらの結果は肺癌や膵癌など他臓器癌と同様であった。FASN 発現は、予後との関連性はなかったが、AR およびその関連蛋白である FOXA1 との正の相関がみられ、前立腺癌と類似した所見であった。

SDC において、adipophilin の発現が腫瘍の悪性度を反映し、また FASN の発現が AR に関連することを初めて明らかにした。今後、SDC における治療面を含めた脂質関連蛋白の臨床応用や機

能解析の更なる検討が望まれる。

(3) 癌微小環境における免疫チェックポイント分子の臨床病理学的意義の検討

PD-L1 高発現群は、臨床病理学的な高悪性度と有意な関連があり、予後不良な傾向があった。PD-1 と PD-L1 の発現に相関関係はみられなかった。本研究成果は SDC に対する免疫チェックポイント療法を行う上で重要な基礎的データになりうると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 間淵隼矢、平井秀明	4. 巻 51
2. 論文標題 母指対立障害をきたした正中神経より生じたlipomatosis of nerveの1例(原著論文/症例報告)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 関東整形災害外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 392-396
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 菊地孝行、平井秀明	4. 巻 69
2. 論文標題 切迫窒息を呈した縦隔腫瘍合併妊娠の1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 東京産科婦人科学会誌	6. 最初と最後の頁 649-653
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 Nakaguro Masato, Mino-Kenudson Mari, Urano Makoto, Ogawa Ikuko, Honda Yumi, Hirai Hideaki, Tanigawa Maki, Sukeda Aoi, Kajiwara Naohiro, Ohira Tatsuo, Ikeda Norihiko, Mikami Yoshiki, Tada Yuichiro, Ikeda Jun-ichiro, Matsubayashi Jun, Faquin William C., Sadow Peter M., Nagao Toshitaka	4. 巻 45
2. 論文標題 Sialadenoma Papilliferum of the Bronchus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 662-671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001657	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 該当する

1. 著者名 Niwa Kazutomo, Nagao Toshitaka, Hirai Hideaki, Tada Yuichiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Multicentre, retrospective study of the efficacy and safety of nivolumab for recurrent and metastatic salivary gland carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16988
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-73965-6	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 Nakaguro Masato, Tanigawa Maki, Hirai Hideaki, Yamamoto Yoshinari, Urano Makoto, Takahashi Reisuke H., Sukeda Aoi, Okumura Yuki, Honda Shogo, Tasaki Koichiro, Shimizu Akira, Tsukahara Kiyooki, Tada Yuichiro, Matsubayashi Jun, Faquin William C., Sadow Peter M., Nagao Toshitaka	4. 巻 45
2. 論文標題 The Diagnostic Utility of RAS Q61R Mutation-specific Immunohistochemistry in Epithelial-Myoepithelial Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 885-894
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001673	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 該当する

1. 著者名 Abe Hironori, Suwanai Hirotsugu, Kambara Nodoka, Sano Koji, Shikuma Junpei, Akaoka Hiroaki, Kanazawa Akira, Hirai Hideaki, Miwa Takashi, Nagao Toshitaka, Odawara Masato	4. 巻 60
2. 論文標題 A Rare Case of Ectopic Adrenocorticotrophic Hormone Syndrome with Recurrent Olfactory Neuroblastoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 105-109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2897-19	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 Ito Tatsuya, Sato Hiroki, Tsujikawa Takahiro, Hirai Hideaki, Okamoto Isaku, Miyake Keitaro, Nagao Toshitaka, Tsukahara Kiyooki	4. 巻 48
2. 論文標題 Neck dissection prolongs survival in patient with stage IVC hypopharyngeal carcinoma with mixed responses to nivolumab	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 322-326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2020.02.014	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 Kaneko Yoshitsugu, Hirao Kentaro, Serisawa Shuntaro, Kanetaka Hidekazu, Shimizu Soichiro, Hirai Hideaki, Shishido Hara Yukiko, Umahara Takahiko, Sakurai Hirofumi, Hanyu Haruo	4. 巻 20
2. 論文標題 Association between clinical symptoms and post mortem neuropathology in dementia with Lewy bodies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 261-262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.13853	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 Ueda Kaori, Murase Takayuki, Nagao Toshitaka, Hirai Hideaki, Kawakita Daisuke, Tsukahara Kiyooki, Hato Naohito, Nagao Toru, Fujimoto Yasushi, Sakurai Kazuo, Hanai Nobuhiro, Kano Satoshi, Onitsuka Tetsuro, Okami Kenji, Nibu Ken ichi, Tada Yuichiro, Kawata Ryo, Inagaki Hiroshi	4. 巻 42
2. 論文標題 Central pathology review of salivary gland adenoid cystic carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Head Neck	6. 最初と最後の頁 1721-1727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hed.26081	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 Nakaguro Masato, Sato Yukiko, Tada Yuichiro, Kawakita Daisuke, Hirai Hideaki, et al.	4. 巻 44
2. 論文標題 Prognostic Implication of Histopathologic Indicators in Salivary Duct Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 526-535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001413	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 Hirai Hideaki, Tada Yuichiro, Nakaguro Masato, Ando Mizuo, Urano Makoto, Hanazawa Toyoyuki, Nagao Toshitaka	4. 巻 477
2. 論文標題 The clinicopathological significance of the adipophilin and fatty acid synthase expression in salivary duct carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 291-299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-020-02777-w	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 Nakaguro Masato, Urano Makoto, Ogawa Ikuko, Hirai Hideaki, Yamamoto Yoshinari, Yamaguchi Hiroshi, Tanigawa Maki, Matsubayashi Jun, Hirano Hiroshi, Shibahara Junji, Tada Yuichiro, Tsuzuki Toyonori, Okada Yasuo, Sato Yuichiro, Ikeda Kenichiro, Sukeda Aoi, Honda Yumi, Mikami Yoshiki, Nagao Toshitaka	4. 巻 76
2. 論文標題 Histopathological evaluation of minor salivary gland papillary cystic tumours: focus on genetic alterations in sialadenoma papilliferum and intraductal papillary mucinous neoplasm	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 411-422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.13990	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 Saigusa Natsuki、Hirai Hideaki、Tada Yuichiro、Nagao Toshitaka	4. 巻 11
2. 論文標題 The Role of the EZH2 and H3K27me3 Expression as a Predictor of Clinical Outcomes in Salivary Duct Carcinoma Patients: A Large-Series Study With Emphasis on the Relevance to the Combined Androgen Blockade and HER2-Targeted Therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 779882
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2021.779882	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 Lassche Gerben、Tada Yuichiro、van Herpen Carla M. L.、Jonker Marianne A.、Nagao Toshitaka、Saotome Takashi、Hirai Hideaki、Saigusa Natsuki、Takahashi Hideaki、Ojiri Hiroya、van Engen-Van Grunsven Adriana C. H.、Schalken Jack A.、Fushimi Chihiro、Verhaegh Gerald W.	4. 巻 13
2. 論文標題 Predictive and Prognostic Biomarker Identification in a Large Cohort of Androgen Receptor-Positive Salivary Duct Carcinoma Patients Scheduled for Combined Androgen Blockade	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3527-3527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13143527	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 KARUBE Kohei、HIRAI Hideaki、HONDA Shogo、TASAKI Koichiro、MIYAKE Shinji、NAGAO Toshitaka	4. 巻 60
2. 論文標題 A case of epithelioid schwannoma arising from the parotid gland	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of the Japanese Society of Clinical Cytology	6. 最初と最後の頁 359-364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5795/jjsc.60.359	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 ITO TATSUYA、OKAMOTO ISAKU、TOKASHIKI KUNIHICO、SATO HIROKI、OKADA TAKURO、YAMASHITA GAI、NAGAO TOSHITAKA、HIRAI HIDEAKI、SAIGUSA NATSUKI、TSUKAHARA KIYOAKI	4. 巻 42
2. 論文標題 PD-L1 Expression and Survival Rates Using TPS and CPS for Nivolumab-treated Head-and-Neck Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 1547-1554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.15628	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5件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 平井秀明
2. 発表標題 頭頸部癌の病理とゲノム異常 唾液腺導管癌の臨床病理・治療と遺伝子異常
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hideaki Hirai
2. 発表標題 Histopathology of poorly differentiated gastric adenocarcinoma of solid type, and its clinicopathological significance
3. 学会等名 SciTech Biomed-Cancer Sciences 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平井秀明
2. 発表標題 唾液腺導管癌の分子病理学的新知見
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会、コンパニオンミーティング（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Makoto Urano, Masato Nakaguro, Hideaki Hirai, Maki Tanigawa, Kiyooki Tsukahara, Yuichiro Tada, Toshitaka Nagao
2. 発表標題 Diagnostic Yield of HRAS Mutations in Epithelial Myoepithelial Carcinoma Exhibiting a Broad Histopathological Spectrum
3. 学会等名 UNITED STATES & CANADIAN ACADEMY OF PATHOLOGY（国際学会）
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 平井 秀明, 三枝 奈津季, 浦野 誠, 中黒 匡人, 佐藤 由紀子, 塚原 清彰, 加納 里志, 近藤 貴仁, 大上 研二, 小澤 宏之, 富樫 孝文, 川北 大介, 多田 雄一郎, 長尾 俊孝, SDC多施設共同研究会
2. 発表標題 唾液腺導管癌においてEZH2高発現は複合アンドロゲン遮断療法の効果不良予測因子になりうる
3. 学会等名 日本唾液腺学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 長尾俊孝、平井秀明	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 400
3. 書名 唾液腺/口腔・歯原性腫瘍	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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