

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09763

研究課題名(和文)多施設研究によって耳下腺唾液腺導管癌の予後因子と治療標的を明らかにする

研究課題名(英文)Identification of Prognostic factor and Therapeutic target of Salivary Duct Carcinoma by Multi institutional study

研究代表者

大上 研二 (Okami, Kenji)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：90223734

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)：唾液腺導管癌(Salivary Duct Carcinoma: SDC)の予後予測因子や新規治療のための基礎的な研究をおこなった。多施設症例の手術病理検体を集積した。HE染色と免疫組織学的手法で脈管侵襲と転移リンパ節の節外浸潤について解析を行った。臨床病理的因子および生存率の関連を明らかにして、病理学および臨床的予後因子について解析した。また分子生物学的な予後因子を多数のSDCの所見の集積と臨床病理学的因子の関連を解析し、SDCの病態の解明と治療に関する多くの知見が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

単施設での研究では希少がんである本疾患の病態を明らかにすることは困難であったが、多施設の標本と臨床データをもとに行った研究は非常に意義深い。予後不良なSalivary duct carcinomaに対する治療、予後因子、新規治療分子を確立することで、この疾患の治療について新しい知見を得ることができた。新規治療標的を明らかにすることで、新しい治療の臨床応用への橋渡しができた。

研究成果の概要(英文)：Basic and clinical research of the prognostic factor and the exploration of the new molecular target for the salivary duct carcinoma (SDC) were investigated. Surgically resected pathology specimens from multicenter cases were collected and analyzed for vascular invasion and extranodal involvement of metastatic lymph nodes by HE staining and immunohistochemical analysis. Pathological and clinical prognostic factors were analyzed by identifying associations between clinicopathological factors and survival. Molecular prognostic factors were also analyzed in relation to clinicopathological factors and the accumulation of findings in a large number of SDCs, providing many insights into the pathogenesis of SDC and its treatment target.

研究分野：頭頸部癌

キーワード：Salivary Duct Carcinoma 予後因子 リンパ節転移 節外浸潤

1 . 研究開始当初の背景

唾液腺導管癌 (Salivary Duct Carcinoma: SDC) は浸潤性乳管癌に類似した腺癌である . 高齢者の耳下腺に好発するまれな唾液腺癌であり , 手術を中心とした治療が従来行われてきた . しかし拡大手術や放射線治療などにかかわらず再発や転移が非常に多い , 極めて予後不良な高悪性度唾液腺癌である . 過去に病理組織学的な研究がなされているが , 個々の施設での経験症例数には限界があるため , SDC の予後予測因子となるバイオマーカーはこれまで明らかとなっていない .

過去に epidermal growth factor receptor 2 : HER2, androgen receptor: AR, epidermal growth factor receptor: EGFR, p53, そして Ki-67) が予後予測に有用である可能性を報告した (Takase S, Tada Y, Okami K, Nagao T, et al. Oncotarget. 2017.) .

遠隔転移の多い SDC に対しては , これまで多くの化学療法による治療が試みられてきたが , 多数例での臨床的検討はなされていないのが現状である . SDC の組織学的特徴として乳癌や前立腺癌との類似性があるため , 乳癌や前立腺癌に対する治療である抗 HER2 療法や抗アンドロゲン療法が奏功する例もあり , 分子標的薬による治療も期待が持てる . そのため HER2 , AR , EGFR などの遺伝子解析も重要である (Shimura T, Tada Y, Okami K, Nagao T, et al. Oncotarget. 2017.) . しかし , その治療効果は不明な点が多く , 効果予測もまだ困難である .

2 . 研究の目的

以上の背景をふまえて , 本研究では SDC の予後因子が確立されていない点や , 全身療法が確立されていない現状を打破するために , 臨床的 , 病理組織学的予後因子を解析し , 新規治療の開発を目指した .

本研究の目的を以下の三点に焦点を絞った .

(1) 多施設での共同研究による多数症例の手術病理検体を集積し , 免疫組織学的手法で種々のバイオマーカー (human epidermal growth factor receptor 2 : HER2, androgen receptor: AR, epidermal growth factor receptor: EGFR, p53, そして Ki-67) の解析と包括的な分子プロファイリングをおこなう .

(2) SDC の摘出標本から脈管侵襲とリンパ節転移標本から転移巣の節外浸潤の有無を確認する .

(3) 得られた免疫組織学的検索結果と脈管侵襲 , 節外浸潤の検索の結果と , 臨床病理的因子および生存率の関連を明らかにして , 病理学および臨床的予後因子を解析する .

以上の3点から , 最終的に SDC の予後因子と , 治療の標的となる分子の解析と , 新規分子標的治療開発のためにアクションナブルな遺伝子変異を検索し , 実臨床における治療に結びつけることが本研究の目的である .

3 . 研究の方法

他施設から集積した多数の SDC 症例のリンパ節転移標本脈管侵襲の有無を検索した . 免疫組織学的手法で種々のバイオマーカーと EZH2 と H3K27me3 の発現 , 包括的な分子プロファイリングをおこなった . さらに腫瘍微小免疫環境因子 (CD8 , FOXP3 , PD1 , PD-L1 , CTLA4 , LAG3 , MMR , TIL , および MSI) の状態を調べた . また局所進行 / 転移性の SDC に対する HER2 標的療法とアンドロゲン除去療法を受けた患者について , 各治療の生存に対する効果を検討した .

4 . 研究成果

EZH2 と H3K27me3 の発現の間には正の相関関係が見られた (図 1) . EZH2 高発現は進行した臨床病期と高悪性な組織学的特徴を有した . また SEZH2 および H3K27me3 の高発現は , AR 標的療法抵抗性を予測できる可能性を示した (Saigusa, et al. Frontier Oncol 2022) .

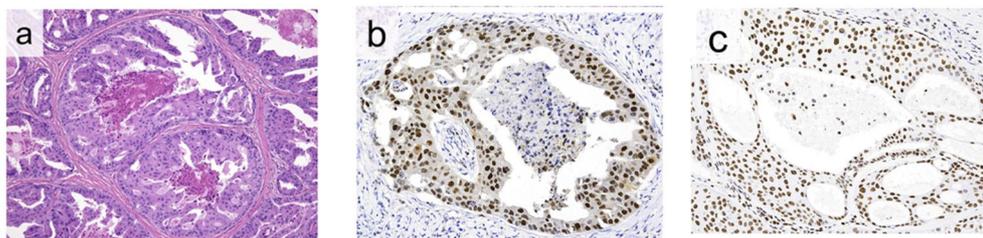


図 1

a: SDC の HE 染色 ,
b: EZH2 染色 c: H3K27me3 染色

CD8 , FOXP3 , PD1 , CTLA4 , および LAG3 の発現上昇は , より悪性度の高い組織学的特徴 , 高度な N および / または M 分類 , Ki-67 指数の上昇 , および予後不良と関連していました . さらに , PD-L1 発現が高い症例は , 発現が低い症例に比べて , より悪性度の組織学的特徴と有害な臨床転帰を示しました . あるいは , TIL と臨床病理学的因子の間に有意な相関は認めなかった (図 2)

(Hirai, et al. Virchows Archiv 2023).

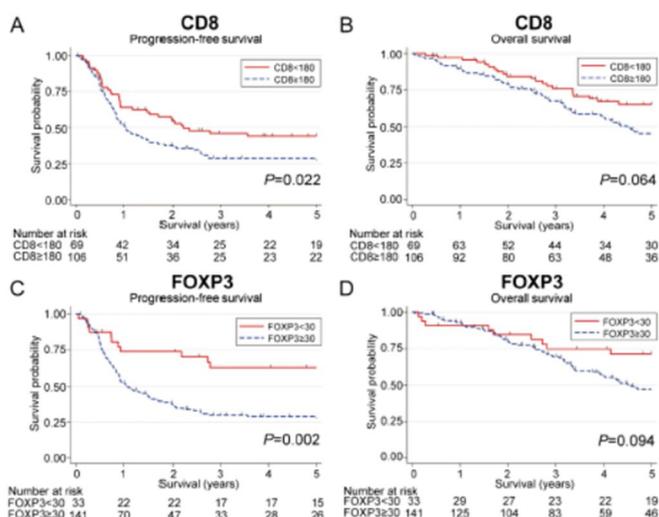


図2 CD8, FOXP3 の発現と PFS および OS
 CD8, FOXP3 の高発現高は PFS が有意に低かった。

HER2 標的療法またはアンドロゲン除去療法で治療された患者は、これらの治療を受けなかった患者よりも生存期間が長かった (Kawakita, et al. Ther Adv Med Oncol 2022) (図3)。

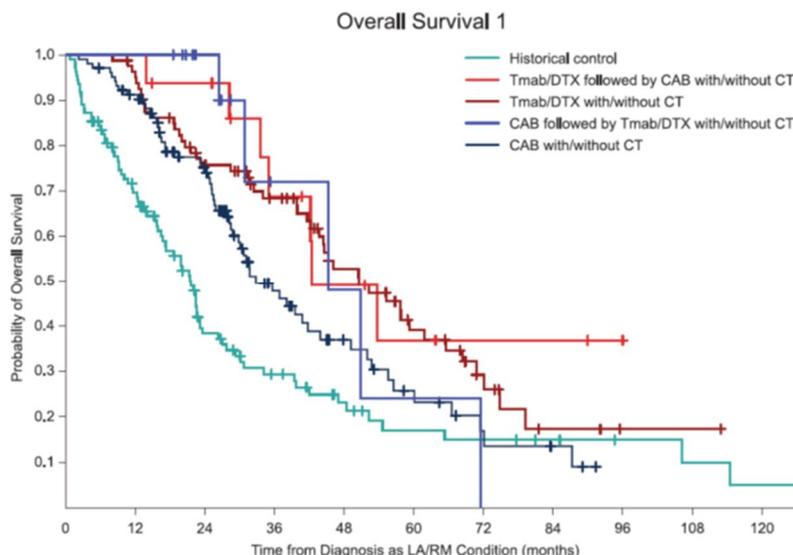


図3: HER2 標的療法またはアンドロゲン除去療法の生存曲線

以上の成果から SDC の分子病理的な病態の解明、予後との関連、新規治療の分子標的や HER2 標的療法、アンドロゲン除去療法の効果や予後因子が部分的に解明できた。今後の展望としては HER-2 の発現による予後の違いや治療効果、標的分子ごとの発現解析と予後、それらの結果による治療の個別化を目指して継続した研究を行っていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hirai H, Nakaguro M, Tada Y, Saigusa N, Kawakita D, Honma Y, Kano S, Tsukahara K, Ozawa H, Okada T, Okami K, Yamazaki K, Sato Y, Urano M, Kajiura M, Utsumi Y, Shimura T, Fushimi C, Shimizu A, Kondo T, Imanishi Y, Sakai A, Sato Y, Togashi T, Hanazawa T, Matsuki T, Yamazaki K, Nagao T.	4. 巻 483
2. 論文標題 Prognostic value and clinicopathological roles of the tumor immune microenvironment in salivary duct carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 367-379
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00428-023-03598-3	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 Kohsaka S, Tada Y, Ando M, Nakaguro M, Shirai Y, Ueno T, Kojima S, Hirai H, Saigusa N, Kano S, Tsukahara K, Togashi T, Ozawa H, Kondo T, Okami K, Takahashi H, Kawakita D, Fushimi C, Suzuki T, Shimizu A, Okamoto I, Okada T, Sato Y, Imanishi Y, Watanabe Y, Sakai A, Ebisumoto K, Shimura T, Nagao T, Mano H.	4. 巻 6
2. 論文標題 Identification of novel prognostic and predictive biomarkers in salivary duct carcinoma via comprehensive molecular profiling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 NPJ Precis Oncol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41698-022-00324-1	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 Kawakita D, Nagao T, Okami K, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Survival benefit of HER2-targeted or androgen deprivation therapy in salivary duct carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ther Adv Med Oncol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/17588359221119538.	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 N, Hirai H, Tada Y, Kawakita D, Nakaguro M, Tsukahara K, Kano S, Ozawa H, Kondo T, Okami K, Togashi T, Sato Y, Urano M, Kajiwara M, Shimura T, Fushimi C, Shimizu A, Okamoto I, Okada T, Suzuki T, Imanishi Y, Watanabe Y, Sakai A, Ebisumoto K, Sato Y, Honma Y, Yamazaki K, Ueki Y, Hanazawa T, Saito Y, Nagao T.	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 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2021.779882. eCollection 2021.	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 Yusuke Kondo, K Hirabayashi, Joaquim Carreras, Keiichi Tsukinoki, Yoshihide Ota, Kenji Okami, Naoya Nakamura	4. 巻 -
2. 論文標題 The significance of tyrosine kinase receptor B and brain-derived neurotrophic factor expression in salivary duct carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Diagn Pathol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anndiagpath.2020.151673.	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 Nakaguro M, Sato Y, Tada Y, Kawakita D, Hirai H, Urano M, Shimura T, Tsukahara K, Kano S, Ozawa H, Okami K, Sato Y, Fushimi C, Shimizu A, Takase S, Okada T, Sato H, Imanishi Y, Otsuka K, Watanabe Y, Sakai A, Ebisumoto K, Togashi T, Ueki Y, Ota H, Saigusa N, Takahashi H, Ando M, Hanazawa T, Nagao T.	4. 巻 44
2. 論文標題 Prognostic Implication of Histopathologic Indicators in Salivary Duct Carcinoma: Proposal of a Novel Histologic Risk Stratification Model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am J Surg Pathol.	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 該当する

1. 著者名 Hirai H, Tada Y, Nakaguro M, Kawakita D, Sato Y, Shimura T, Tsukahara K, Kano S, Ozawa H, Okami K, Sato Y, Fushimi C, Shimizu A, Okamoto I, Takase S, Okada T, Sato H, Imanishi Y, Otsuka K, Watanabe Y, Sakai A, Ebisumoto K, Togashi T, Ueki Y, Ota H, Saigusa N, Takahashi H, Ando M, Urano M, Hanazawa T, Nagao T.	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 Arch.	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

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

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