

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09616

研究課題名（和文）唾液腺導管癌の癌微小環境における自律神経相互作用の臨床的・分子病理学的意義

研究課題名（英文）Study on the Clinical and Molecular Pathological Significance of Autonomic Nerve Interactions in the Tumor Microenvironment of Salivary Duct Carcinoma

研究代表者

多田 雄一郎（TADA, Yuichiro）

国際医療福祉大学・医学部・准教授

研究者番号：70292430

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、唾液腺導管癌（SDC）の癌微小環境における自律神経相互作用の臨床的・分子病理学的意義を解析した。免疫組織化学染色を用いて自律神経マーカー（S100、TH、VACHT、CHAT）を評価し、得られた結果と予後の統計解析を実施した。これにより、SDCの癌組織内における自律神経の存在が生命予後に与える影響を明らかにし、特に交感神経と副交感神経の相互作用が重要であることを示した。これらの成果は、日本唾液腺学会で発表し、英文論文として投稿中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、唾液腺導管癌（SDC）の癌微小環境における自律神経相互作用の臨床的・分子病理学的意義を明らかにした。免疫組織化学染色を用いて自律神経マーカー（S100、TH、VACHT、CHAT）を評価し、予後との関連を統計解析した。これにより、自律神経の存在がSDCの予後に与える影響を示し、特に交感神経と副交感神経の相互作用の重要性を明らかにした。これらの成果は、SDCの新たな治療法開発の基盤となる可能性があり、予後改善に寄与することが期待される。

研究成果の概要（英文）：This study elucidated the clinical and molecular pathological significance of autonomic nerve interactions in the tumor microenvironment of salivary duct carcinoma (SDC). Immunohistochemical staining (S100, TH, VACHT, CHAT) was utilized to evaluate autonomic nerve markers, and the results were statistically analyzed concerning prognosis. The findings revealed that autonomic nerves in SDC tumor tissue significantly impact patient prognosis, highlighting the importance of interactions between sympathetic and parasympathetic nerves. These results were presented at the Japan Salivary Gland Society meeting and are currently under submission to an English journal.

研究分野：唾液腺腫瘍

キーワード：唾液腺導管癌 癌免疫微小環境 自律神経 交感神経 副交感神経 腫瘍神経学

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

本研究の対象となる唾液腺導管癌 (salivary duct carcinoma: SDC) は、遠隔転移の頻度が高い極めて予後不良の希少癌である。しかし、その標準的薬物療法は未だ確立されていない。一方、近年、前立腺癌、頭頸部扁平上皮癌では、癌組織内に自律神経 (交感神経・副交感神経) 系が入り込み、予後に強い影響を与えているとともに、実験的に交感神経を抑制または除去した場合は、癌の縮小や転移の抑制が観察され、癌細胞と神経の相互作用を標的とした新たな治療法の開発が期待され、現在 cancer neuroscience (腫瘍神経学) として注目されている。しかし、SDC においては、癌と神経の相互作用について、全く検討されていない。

2. 研究の目的

本研究では、SDC の癌組織内の自律神経と予後を含む臨床病理学的因子との関係を検討した。

3. 研究の方法

対象は SDC129 例である。まず、HE 標本と S-100 蛋白の免疫染色標本で、癌組織内の末梢神経を確認した。次に、交感神経マーカーの tyrosine hydroxylase (TH) と副交感神経マーカーの vesicular acetylcholine transporter (VACHT) の免疫染色で、癌組織内の自律神経を同定した。また、それぞれ交感神経と副交感神経の神経成長因子である nerve growth factor と brain derived neurotrophic factor を免疫組織化学的に検討し、それらの陽性率と陽性強度からスコアリングをした。更に、上記の結果と臨床病理学的因子との関連を解析した。

4. 研究成果

末梢神経が 94 例でみられ、そのうち 92 例で交感神経または副交感神経が同定された。66 例では交感神経・副交感神経が共にみられ、26 例で副交感神経のみが存在していた。交感神経・副交感神経共発現の 66 例のうち 59 例で、同一神経内に TH と VACHT の陽性像が同定された。自律神経の存在は、脈管侵襲や神経侵襲、de novo 発生、T 分類、リンパ節転移と相関があり、予後不良因子であった。更に、副交感神経のみが存在した症例よりも、交感神経・副交感神経が共に存在した症例でより予後が悪かった。神経成長因子と自律神経との関連は認められなかった。

Variables	Multivariate analysis						
	n	Disease-free survival			Overall survival		
		HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
<b>S100(+): 末梢神経</b>							
Absent	35	1.00	-	-	1.00	-	-
Present	94	2.21	1.03-4.74	0.042*	1.48	0.70-3.14	0.303
<b>TH(+): 交感神経</b>							
Absent	63	1.00	-	-	1.00	-	-
Present	66	1.61	0.93-2.77	0.086	0.84	0.47-1.50	0.556
<b>VACHT(+): 副交感神経</b>							
Absent	37	1.00	-	-	1.00	-	-
Present	92	2.13	1.03-4.40	0.04*	1.41	0.69-2.91	0.344
<b>TH/ VACHT nerve status</b>							
TH (-) / VACHT (-)	37	1.00	-	-	1.00	-	-
TH (-) / VACHT (+)	26	1.99	0.87-4.53	0.101	1.78	0.81-3.89	0.151
TH (+) / VACHT (+)	66	2.19	1.01-4.76	0.047*	1.18	0.55-2.55	0.671
				Ptrend=0.060			
					Ptrend=0.883		

以下で補正 : age (<65 vs ≥65), sex (male vs female), site (parotid vs others), T classification (1 vs 2 vs 3 vs 4), N classification (0 vs 1 vs 2), histological origin, HER2-targeted therapy, and

androgen deprivation therapy.

略語: HR, hazard ratio; CI, confidence interval; TH, tyrosine hydroxylase; VAChT, vesicular acetylcholine transporter.

\*統計学的に有意な相関関係 ( $P < 0.05$ )

SDC では自律神経の存在は癌の進展や予後に影響していた。癌組織が自律神経を誘導することによって、より癌の進展に有利な微小環境が形成されている可能性が示唆された。本結果は、英文誌に投稿したところ、微修正と決定され、再投稿中である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Shinji Kohsaka, Yuichiro Tada, Mizuo Ando, Masato Nakaguro, Toshitaka Nagao, Hiroyuki Mano, et al.	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 precision oncology	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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Daisuke Kawakita, Toshitaka Nagao, Hideaki Takahashi, Takashi Saotome, Yuichiro Tada, et al.	4. 巻 14
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 Therapeutic Advances in Medical Oncology	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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 多田 雄一郎, 櫛橋 幸民, 平井 秀明	4. 巻 1
2. 論文標題 病理診断と頭頸部個別化治療のかかわり	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科	6. 最初と最後の頁 676-692
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 無
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 Natsuki Saigusa, Hideaki Hirai, Yuichiro Tada, Daisuke Kawakita, Takashi Matsuki, Toshitaka Nagao, et al.	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 -
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 Gerben Lassche 1, Yuichiro Tada 2, Carla M L van Herpen 1, Marianne A Jonker 3, Toshitaka Nagao 4, Takashi Saotome 5, Hideaki Hirai 4, Natsuki Saigusa 4, Hideaki Takahashi 6, Hiroya Ojiri 7, Adriana C H van Engen-Van Grunsven 8, Jack A Schalken 9, Chihiro Fushimi 2, Gerald W Verhaegh 9	4. 巻 14
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 -
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Fushimi Chihiro, Takahashi Hideaki, Kawakita Daisuke, Kano Satoshi, Tsukahara Kiyooki, Ozawa Hiroyuki, Okami Kenji, Sakai Akihiro, Yamazaki Keisuke, Okada Takuro, Hanazawa Toyoyuki, Sato Yuichiro, Imanishi Yoriyhisu, Shimizu Akira, Matsuki Takashi, Nagao Toshitaka, Tada Yuichiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Brain metastases in patients with salivary duct carcinoma: A retrospective study	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	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) 10.1002/cam4.7037	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 Hirai Hideaki, Nakaguro Masato, Tada Yuichiro, Kawakita Daisuke, Honma Yoshitaka, Kano Satoshi, Tsukahara Kiyooki, Ozawa Hiroyuki, Okami Kenji, Yamazaki Keisuke, Urano Makoto, Kajiwara Manami, Utsumi Yoshitaka, Fushimi Chihiro, Imanishi Yoriyhisu, Hanazawa Toyoyuki, Matsuki Takashi, Nagao Toshitaka, et al.	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 多田 雄一郎	4. 巻 33
2. 論文標題 唾液腺癌に対する抗アンドロゲン療法	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JOURNAL OF JAPAN SOCIETY FOR HEAD AND NECK SURGERY	6. 最初と最後の頁 143 ~ 146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5106/jjshns.33.143	査読の有無 無
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 多田 雄一郎	4. 巻 39
2. 論文標題 特集 新たに注目される頭頸部癌治療 分子標的治療薬 アンドロゲン遮断療法	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JOHNS	6. 最初と最後の頁 1364 ~ 1370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24479/ohns.0000000846	査読の有無 無
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 多田 雄一郎	4. 巻 285
2. 論文標題 【頭頸部癌治療の新しい道-免疫・薬物療法-】唾液腺癌の最新免疫・薬物療法	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ENTONI	6. 最初と最後の頁 23 ~ 33
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 無
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 TADA Yuichiro	4. 巻 69
2. 論文標題 Systemic therapy for salivary gland carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	6. 最初と最後の頁 178 ~ 184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5794/jjoms.69.178	査読の有無 無
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 岩城 翔、川北 大介、多田 雄一郎	4. 巻 95
2. 論文標題 増刊号 豊富な処方例でポイント解説! 耳鼻咽喉科・頭頸部外科処方マニュアル 15 頭頸部がん 唾液腺がん	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	6. 最初と最後の頁 317 ~ 320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1411203373	査読の有無 無
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 多田 雄一郎	4. 巻 126
2. 論文標題 唾液腺癌に対する新たな薬物療法	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nippon Jibiinkoka Tokeibugeka Gakkai Kaiho(Tokyo)	6. 最初と最後の頁 88 ~ 99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3950/jibi inkotokeibu.126.2_88	査読の有無 無
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 多田 雄一郎	4. 巻 37
2. 論文標題 特集 分子標的薬と耳鼻咽喉科 頭頸部癌における分子標的薬の役割 唾液腺癌	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JOHNS	6. 最初と最後の頁 1592 ~ 1596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24479/J01814.2022033542	査読の有無 無
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 多田 雄一郎	4. 巻 93
2. 論文標題 特集 必見!頭頸部がんのあたらしい治療 《あたらしい薬物療法》 唾液腺癌に対する個別化薬物治療-現状と今後の展開	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	6. 最初と最後の頁 490 ~ 498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1411202733	査読の有無 無
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16件（うち招待講演 8件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 梶原 真奈美, 高橋 秀聡, 川北 大介, 平井 秀明, 内海 由貴, 浦野 誠, 中黒 匡人, 佐藤 由紀子, 塚原 清彰, 加納 里志, 大上 研二, 小澤 宏之, 富樫 孝文, 岡田 拓朗, 多田 雄一郎, 長尾 俊孝
2. 発表標題 唾液腺導管癌における自律神経(交感神経・副交感神経)の臨床・分子病理学的意義
3. 学会等名 第66回日本唾液腺学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 多田雄一郎
2. 発表標題 頭頸部がんの新たな治療戦略 唾液腺癌に対する新たな薬物療法
3. 学会等名 第123回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会 総会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 多田雄一郎
2. 発表標題 唾液腺癌に対するアンドロゲン遮断療法
3. 学会等名 第32回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Gerben Lassche, Yuichiro Tada, Carla M. Van Herpen, Marianne A. Jonker, Diederick Keizer, Wim Verhaegh, Toshitaka Nagao, Takashi Saotome, Hideaki Hirai, Natsuki Saigusa, Adriana C. van Engen - van Grunsven, Jack A. Schalken, Chihiro Fushimi, Gerald W. Verhaegh.
2. 発表標題 Predictive and prognostic biomarker identification in a large cohort of androgen receptor-positive salivary duct carcinoma patients scheduled for combined androgen blockade.
3. 学会等名 2021 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 多田 雄一郎
2. 発表標題 頭頸部 唾液腺癌 唾液腺癌の治療 唾液腺導管癌に対する抗HER2治療、抗AR治療
3. 学会等名 第41回 日本画像医学会（招待講演）
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 多田 雄一郎
2. 発表標題 唾液腺研究の新機軸:基礎から臨床まで 唾液腺癌の分子標的治療
3. 学会等名 第65回 日本唾液腺学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 多田 雄一郎
2. 発表標題 唾液腺癌の診断と治療 Up to data 唾液腺癌に対する全身治療
3. 学会等名 第66回 日本口腔外科学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 多田 雄一郎
2. 発表標題 唾液腺腫瘍細胞病理の新展開-基礎から臨床まで- 唾液腺癌の治療
3. 学会等名 第62回 日本臨床細胞学会 春期大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平井 秀明, 梶原 真奈美, 内海 由貴, 長尾 俊孝, 多田 雄一郎
2. 発表標題 唾液腺導管癌における交感神経と副交感神経の臨床病理学的意義
3. 学会等名 東京医科大学学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 多田 雄一郎
2. 発表標題 Precision Medicine新世紀 唾液腺導管癌
3. 学会等名 第47回 日本頭頸部癌学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平井 秀明, 川北 大介, 梶原 真奈美, 内海 由貴, 浦野 誠, 中黒 匡人, 佐藤 由紀子, 塚原 清彰, 加納 里志, 大上 研二, 小澤 宏之, 富樫 孝文, 岡田 拓朗, 山崎 一人, 多田 雄一郎, 長尾 俊孝
2. 発表標題 唾液腺導管癌の癌免疫微小環境の臨床病理学的特徴とその予後に関する検討
3. 学会等名 第66回日本唾液腺学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川北 大介, 長尾 俊孝, 塚原 清彰, 加納 里志, 小澤 宏之, 大上 研二, 富樫 孝文, 近藤 貴仁, 多田 雄一郎
2. 発表標題 再発・転移唾液腺導管癌に対する抗HER2・抗AR療法の生存への寄与
3. 学会等名 第123回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会 総会・学術講演会
4. 発表年 2022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 第65回 日本唾液腺学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川北 大介, 長尾 俊孝, 加納 里志, 本間 義崇, 塚原 清彰, 小澤 宏之, 大上 研二, 近藤 貴仁, 富樫 孝文, 高橋 秀聡, 伏見 千宙, 多田 雄一郎
2. 発表標題 再発・転移唾液腺導管癌に対する抗HER2・抗AR療法の生存への寄与 大規模個別データを用いた後ろ向きコホート研究
3. 学会等名 第65回 日本唾液腺学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sho Iwaki, Daisuke Kawakita, Takuma Matoba, Hiroshi Inagaki, Yuichiro Tada, Toshitaka Nagao, Shinichi Iwasaki
2. 発表標題 Comprehensive Genomic Profiling of Salivary Gland Carcinomas in the Japanese Population; analysis of National Cancer Center, Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics database
3. 学会等名 The 7th World Congress of the International Federation of Head and Neck Oncologic Societies (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Chemotherapy for AR+/HER2+ Parotid Cancer
2. 発表標題 TADA Yuichiro
3. 学会等名 The 7th World Congress of the International Federation of Head and Neck Oncologic Societies (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023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	長尾 俊孝  (Nagao Toshitaka)  (90276709)	東京医科大学・医学部・主任教授   (32645)	

## 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	赤澤 宏平  (Akazawa Kohei)  (10175771)	新潟大学・医歯学総合病院・教授    (13101)	
研究分担者	川北 大介  (Kawakita Daisuke)  (70584506)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・准教授    (23903)	
研究分担者	伏見 千宙  (Fushimi Chihiro)  (20623531)	国際医療福祉大学・大学病院・講師    (32206)	
研究分担者	高橋 秀聡  (Takahashi Hideaki)  (50727196)	横浜市立大学・附属病院・助教    (22701)	
研究分担者	平井 秀明  (Hirai Hideaki)  (00770744)	東京医科大学・医学部・助教    (32645)	

## 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