

論文の内容の要旨

1 申請者

防衛医科大学校 廣川 祥太郎

2 論文題目

頭頸部扁平上皮癌における血清抗 p53 抗体および血清 PD-L1 の血清バイオマーカーとしての有用性の検討

3 論文の内容の要旨（博士：2,000 字程度）

（1）目的

頭頸部扁平上皮癌（Head and Neck Squamous Cell Carcinoma; HNSCC）は頭頸部領域に発生する悪性腫瘍の 90%以上を占める。高度進行、転移例の予後は極めて不良であり、根治には手術・化学療法・放射線治療を組み合わせた高侵襲な集学的治療を要することから、治療関連有害事象や後遺障害のため QOL が著しく低下する。HNSCC 治療成績の向上には早期発見・早期診断と同時に根治性と機能温存のバランスを保つことが重要であるため、精度やコスト面で優れた検査ツールが必要である。血清腫瘍マーカーは様々な悪性腫瘍において利用される検査であり、低侵襲、低コストであることが利点である。

本研究の目的は、HNSCC 患者の血液を解析することで HNSCC 診療に有用性が高い可能性のある新規血清バイオマーカーの意義を検討することである。腫瘍特異的物質としてまず、食道癌などの領域において診断、予後バイオマーカーとして応用されている変異 p53 蛋白に対する自己抗体である血清抗 p53 抗体（s-p53-Ab）に注目した。また、近年のがん免疫研究において注目されている免疫チェックポイント分子である PD-L1 が血清中でも検出され（sPD-L1）、血清バイオマーカーとして利用できる可能性があることに着目した。

（2）方法

2012 年 2 月から 2014 年 8 月にかけて防衛医科大学校病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科を受診した頭頸部扁平上皮癌患者と健常ボランティアや良性疾患患者を含む対象群が研究に登録された。対象より血清を収集し、enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)によって血清中の s-p53-Ab および sPD-L1 を測定した。比較対象として従来腫瘍マーカーである SCC-Ag、CYFRA21-1 についても同時に測定し、診断的意義や予後予測への有用性について統計学的解析を行った。腫瘍組織における PD-L1 発現の評価のため、外科的切除標本における免疫組織化学染色を実施した。

（3）結果

口腔咽頭扁平上皮癌患者 71 人における s-p53-Ab は 1.3 U/ mL をカット

オフ値として使用すると患者群 71 人中 14 人（感度 19.7%）、対照群 117 人中 12 人（特異度 89.7%）が陽性を示した。ウイルス関連癌である HPV 関連中咽頭癌および上咽頭癌の 12 例は全例 s-p53-Ab 陰性であり、これらを除いたウイルス非関連口腔咽頭癌患者では、T1-2、N0、Stage I-II の比較的早期症例における感度は従来マーカーよりも高い傾向を認めた。診断における各マーカーの組み合わせの有用性を評価したところ、いずれかのマーカーがカットオフ値を超えた場合を陽性とした場合、s-p53-Ab と SCC-Ag の陽性の組み合わせが最も良い精度を示した（51.9%、 $p = 0.009$ ）。喫煙量との関連比較において、s-p53-Ab 陽性率は 40 pack year 以上の患者で 40%（8/20）、40 pack year 未満の患者で 15%（6/41）であり、2 群の陽性率に有意差を認めた（ $p = 0.049$ ）。s-p53-Ab と生存率についての検討では統計学的有意な関連を認めなかった。

HNSCC 患者 96 人における sPD-L1 について、HNSCC 患者群は対照群 122 人と比較して有意に sPD-L1 高値を示した（ $p = 0.043$ ）。60.48 pg/mL のカットオフ値を使用すると、患者群における sPD-L1 の感度、特異度、および陽性予測値はそれぞれ 47.9%（46/96）、73.8%（90/122）、59.0%（46/78）だった。研究参加者を 65 歳で区切った場合、65 歳未満同士と比較において HNSCC 患者は対照群より有意に sPD-L1 高値を示した（ $p = 0.007$ ）が、65 歳以上同士の比較において HNSCC 患者と対照群の間には有意差を認めなかった（ $p = 0.216$ ）。年齢層を 65 歳で区切った場合、感度・特異度はそれぞれ、65 歳未満の若年層では 45.9%（17/37）、87.0%（60/69）、65 歳以上の高齢層では 49.2%（29/59）、56.6%（30/53）であった。診断精度における統計学的有意差は、若年層においては HNSCC 患者と対照群の間で認められたが（ $p < 0.001$ ）、高齢層においては HNSCC 患者と対照群の間では認めなかった（ $p = 0.574$ ）。71.2 pg/mL のカットオフ値を使用すると、sPD-L1 高値患者の全生存率が低下する傾向を認めた。さらに単変量解析において、T1-2、Stage I-III の比較的早期病変の患者は、sPD-L1 高値である場合に全生存率と無再発生存率が有意に低下した。一方組織 PD-L1 発現は sPD-L1 値との間に有意な相関は認めず、組織 PD-L1 高発現は進行期の患者の予後不良と関連していた。

（4）結論

口腔咽頭癌患者における s-p53-Ab は原発部位によって陽性率に差を認めた。s-p53-Ab は特にウイルス非関連癌の診断において、従来マーカーと同程度の感度で比較的高い特異度を示し、特に早期病変において高い感度を示す傾向があった。また従来バイオマーカーと組み合わせることで、ウイルス非関連癌における診断有用性はより高まった。s-p53-Ab 測定は、ウイルス非関連頭頸部悪性腫瘍の診断バイオマーカーとして役立つ可能性がある。

sPD-L1 値は対照と比較して HNSCC 患者で有意に高く、その差は 65 歳未満の若年層での比較においてより顕著であった。sPD-L1 は早期 HNSCC 患者の予後不良に関連し、診断と予後の両方におけるバイオマーカーへの

応用が期待できる。

今回評価した2つの新規バイオマーカーは従来マーカーである SCC-Ag や CYFRA21-1 とともに測定が可能であり、組み合わせることでより検査精度の向上が期待できる。また今後 HNSCC における免疫チェックポイント阻害剤療法の抵抗性との関連について検討が進めば、将来的にはより個別化、最適化された HNSCC 治療の実現に寄与することも可能と考える。

4 キーワード（5個程度）

「頭頸部扁平上皮癌」、「血清バイオマーカー」、「ELISA」、「診断精度」、「予後予測」