

平成 30 年 5 月 7 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10599

研究課題名(和文) 尿路上皮癌に対する新規化学免疫療法の確立

研究課題名(英文) Establishment of novel chemoimmunotherapy for urothelial cancer

研究代表者

北村 寛 (Kitamura, Hiroshi)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・教授

研究者番号：00404674

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、進行尿路上皮癌患者における末梢血中MDSC (myeloid-derived suppressor cell, 骨髄由来抑制細胞)数と化学療法施行中の動的変化を探索した。健常者と比較して尿路上皮癌患者における末梢血中MDSC数は多い傾向があったが、MDSC数と治療効果との間には相関関係は認められなかった。また抗がん化学療法によりMDSC数が減少した患者はわずか25%であり、MDSC数減少と治療効果との間にも相関関係が認められなかった。以上より、通常の化学療法が抗腫瘍免疫の賦活および活性化をもたらす効果は期待できないと考えられた。

研究成果の概要(英文)：We investigated myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in the peripheral blood of patients with advanced urothelial cancer (UC) who received systemic chemotherapy. The number of MDSCs in UC patients was larger than that in healthy volunteers. There was no relationship between the number of MDSCs at baseline and the response to chemotherapy. The number of MDSCs declined during chemotherapy in only 25% of the patients. There was no relationship between the decline of MDSCs and the response to chemotherapy. In conclusion, the standard regimens cannot decrease the number of MDSCs in UC patients, which does not support the synergic effect of immunotherapy and chemotherapy.

研究分野：医歯薬学

キーワード：尿路上皮癌 化学療法 骨髄由来抑制細胞 免疫療法

1. 研究開始当初の背景

研究代表者らは進行尿路上皮癌患者に対する臨床第 I 相試験で、サバイピン 2B ペプチドワクチンが免疫応答を誘導し、抗腫瘍効果をもたらし、忍容性に優れていることを確認した。しかしその効果 (有効率および有効期間) は限定的であり、がん細胞の免疫逃避 (エスケイプ) に一因があると考えられた。近年、腫瘍細胞は種々のシグナルを出して MDSC (myeloid-derived suppressor cell, 骨髄由来抑制細胞) や制御性 T 細胞 (Treg; regulatory T cell) などの抑制系免疫細胞を誘導し、宿主の免疫による攻撃から逃れていることが明らかとなった。また抗がん剤による抑制系免疫細胞の減少効果の報告が相次ぎ、化学療法による免疫活性化という新たな側面が注目されるようになった。

2. 研究の目的

上記の知見をもとに、本研究では進行尿路上皮癌に実地診療で行われている化学療法による MDSC の減少効果を検討し、化学療法によるペプチドワクチン療法などの免疫療法への増強効果を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

化学療法を受ける進行尿路上皮癌より同意を取得し、治療前、治療後の末梢血中 MDSC 数を測定した。本研究は富山大学倫理審査委員会の承認を得て実施された (臨 27-160)。患者末梢血 7mL を採取し、Lymphoprep™ を用いて単核球を分離した後に、細胞表面マーカー HLA-DR, CD11b, CD33, CD15 によるマルチカラー染色を行った。フローサイトメトリーにて HLA-DR^{low} CD11b⁺ CD33⁺ 細胞を検出し、さらに顆粒型 MDSC (CD11b⁺ HLA-DR^{low} CD15^{high} CD33^{low}) と単球型 MDSC (CD11b⁺ HLA-DR^{low} CD15^{low} CD33^{high}) を同定し、その割合と化学療法による治療効果との比較を行った。

4. 研究成果

研究初年度は健常者ボランティアからの献血を用いて、末梢血 MDSC 検出方法を確立した。初年度後半で研究代表者が札幌医科大学から富山大学へ異動となったため、異動直後に臨床研究の倫理審査申請に行い、承認後より患者血液を用いた末梢血 MDSC 数測定を開始した。

まず末梢血中を循環する骨髄系細胞サブセットを解析する目的で、骨髄細胞マーカー CD11b/CD15 および CD11b/CD33 陽性細胞を測定した。図 1 および図 2 の如く、いずれの二重陽性細胞も、健常者と比較して癌患者において多い割合となっていた。

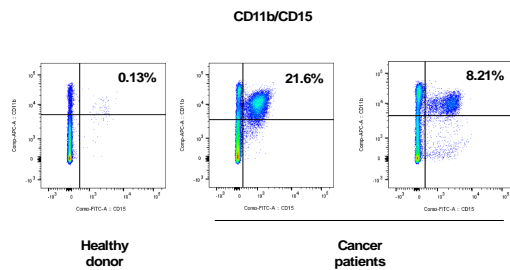


図 1 健常者および尿路上皮癌患者末梢血中の CD11b/CD15 細胞

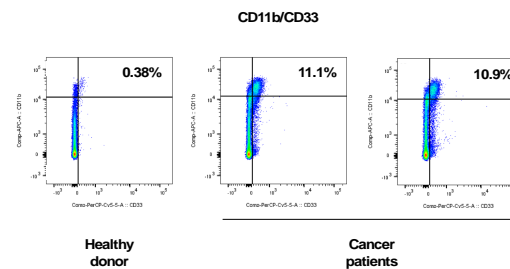


図 2 健常者および尿路上皮癌患者末梢血中の CD11b/CD33 細胞

次に顆粒型 MDSC (CD11b⁺ HLA-DR^{low} CD15^{high} CD33^{low}) と単球型 MDSC (CD11b⁺ HLA-DR^{low} CD15^{low} CD33^{high}) の解析を行った。図 3 の如く、いずれの MDSC サブタイプも健常者よりも癌患者で多く検出された (それぞれ p<0.01 および p<0.05, unpaired t-test)。しかし癌患者の中にも、健常者と同じかむしろ低い割合になっている例も認められた。

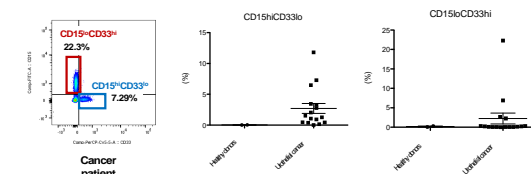


図 3 健常者および尿路上皮癌患者末梢血中の顆粒型 MDSC および単球型 MDSC

このようにして同定、検出した顆粒型 MDSC および単球型 MDSC 数のベースライン値および化学療法中の変化と化学療法によるレスポンスとの関係を検討した。化学療法により MDSC 数が減少した患者はわずか 25% であり、MDSC 数減少と治療効果の間には相関関係が認められなかった。またベースラインでの MDSC 数と治療効果との関係もみられなかった (表)。

表 各症例における化学療法と MDSC の関係

Patient	Age	Sex	Primary site	Metastatic sites	Chemo regimen	Response	G-MDSC	M-MDSC
1	72	M	Ureter	Lung	GEM/CCDP	CR	11.8%, decreased	0.3%, decreased
2	78	M	Ureter	None (NAC)	GEM/PAC	PR	3.28%, not decreased	0.085%, not decreased
3	67	M	Bladder	None (NAC)	CDOP/GEM	CR	0.92%, not decreased	0.051%, not decreased
4	76	F	Ureter	Lung	GEM/PAC	SD	2.05%, decreased	0.083%, decreased
5	71	M	Bladder	Pelvis	GEM/PAC	SD	3.44%, not decreased	0.083%, not decreased
6	79	F	Bladder	None (NAC)	GEM/BCDCA	PR	1.26%, not decreased	0.22%, not decreased
7	64	M	Bladder	None (NAC)	GEM/CCDP	CR	0.43%, not decreased	0.31%, decreased
8	70	M	Renal pelvis	Bone, LN	GEM/CCDP	SD	1.04%, not decreased	0.14%, not decreased
9	79	F	Bladder	None (NAC)	GEM/BCDCA	CR	0.46%, not decreased	0.056%, not decreased
10	75	M	Renal pelvis	LN	GEM/CCDP	PD	0.14%, not decreased	2.25%, not decreased
11	63	F	Ureter	Liver, LN	GEM/CCDP	SD	0.10%, not decreased	0.081%, not decreased
12	70	M	Bladder	None (NAC)	GEM/CCDP	CR	1.52%, decreased	0.058%, not decreased
13	76	M	Urethra	None (NAC)	GEM/CCDP	PR	7.29%, not decreased	22.3%, not decreased
14	67	M	Bladder	LN	GEM/CCDP	PR	6.48%, not decreased	6.89%, not decreased
15	73	M	Bladder	None (NAC)	GEM/CCDP	SD	0.37%, not decreased	2.63%, not decreased
16	73	M	Bladder	LN	GEM/CCDP	PR	2.76%, not decreased	0.21%, not decreased

注：G-MDSC, 顆粒型 MDSC; M-MDSC, 単球型 MDSC; NAC, neoadjuvant chemotherapy (術前補助化学療法); CR, complete response (完全奏効); PR, partial response (部分奏効); SD, stable disease (安定); PD, progressive disease (進行)

以上より、進行尿路上皮癌においては、通常の化学療法レジメンによる MDSC 減少効果は限定的であり、かつ MDSC が減少したとしても抗腫瘍効果には関連しないことが明らかとなった。従って、化学療法が抗腫瘍免疫の賦活および活性化をもたらす効果は期待できないと考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 3 件)

1) 著者名： Fang D, Kitamura H
論文標題： Cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition in urothelial carcinoma: Possible pathways and potential therapeutic approaches
雑誌名： International Journal of Urology
査読の有無：有
巻： 25
発行年： 2017
頁： 7-17
掲載論文の DOI： 10.1111/iju.13404

2) 著者名： Inoue R, Hirohashi Y, Kitamura H, Nishida S, Murai A, Takaya A, Yamamoto E, Matsuki M, Tanaka T, Kubo T, Nakatsugawa M, Kanaseki T, Tsukahara T, Sato N, Masumori N, Torigoe T
論文標題： GRIK2 has a role in the maintenance of urothelial carcinoma stem-like cells, and its expression is associated with poorer prognosis
雑誌名： Oncotarget
査読の有無：有
巻： 8
発行年： 2017
頁： 28826-28839
掲載論文の DOI： 10.18632/oncotarget.16259

3) 著者名： 北村 寛
論文標題： 泌尿器がん薬物療法における PK・PD と薬物相互反応
雑誌名： 臨床泌尿器科
査読の有無：有
巻： 71
発行年： 2017
頁： 5-13
掲載論文の DOI： 10.11477/mf.1413205844

〔学会発表〕(計 4 件)

1) 発表者名： Kitamura H
発表標題： The role of cancer stem cell in progression and recurrence of upper tract urothelial carcinoma
学会名： East Asia Oncology Group Symposium
発表年月日： 2018/4/6
発表場所： Seoul, Korea
発表確定：有
招待講演： Yes

2) 発表者名： Kitamura H
発表標題： How to treat recurrent NMIBC after BCG
学会名： The 34th Korea-Japan Urological Congress
発表年月日： 2017/9/23
発表場所： Gyeongju, Korea
発表確定：有
招待講演： Yes

3) 発表者名： Kitamura H
発表標題： Systemic therapy for metastatic urothelial cancer: current status and future perspectives in Japan
学会名： The 32nd Nagoya International Cancer Treatment Symposium
発表年月日： 2017/2/12
発表場所： Nagoya, Japan
発表確定：有
招待講演： Yes

4) 発表者名： Kitamura H
発表標題： Neoadjuvant and Adjuvant Treatment for Bladder Cancer Indication, Implication, Importance
学会名： Advancements in Urology, an AUA/JUA Symposium
発表年月日： 2017/1/12
発表場所： San Diego, CA
発表確定：有
招待講演： Yes

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等
富山大学大学院医学薬学研究部腎泌尿器科学講座：研究内容
(<http://www.med.u-toyama.ac.jp/uro/index.html>)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北村 寛 (KITAMURA, Hiroshi)
富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・
教授
研究者番号：00404674

(2) 研究分担者

舂森 直哉 (MASUMORI, Naoya)
札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号：20295356

鳥越 俊彦 (TORIGOE, Toshihiko)
札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号：20301400

廣橋 良彦 (HIROHASHI, Yoshihiko)
札幌医科大学・医学部・准教授
研究者番号：30516901

前田 俊浩 (MAEDA, Toshihiro)
札幌医科大学・医学部・助教
研究者番号：40438015