

令和元年5月28日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10499

研究課題名(和文) 癌関連線維芽細胞(CAFs)の免疫抑制機構の解明と標的治療としての可能性

研究課題名(英文) Exploring a mechanism of tumor immunosuppression induced by cancer-associated fibroblasts

研究代表者

野間 和広 (Noma, Kazuhiro)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：10534761

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：癌関連線維芽細胞は、癌微小環境において中心的な役割を担うとされる。我々は、食道癌の切除標本を用いて腫瘍内浸潤リンパ球が独立した予後因子となることを確認した。またCAFは腫瘍内のこれらのTILsと強い相関を持ち、CAFが腫瘍内リンパ球を制御していることを示唆した。In vitroでは、CAFは高濃度のIL-6を放出することが示され、in vivoにおいてはCAFがTILsを制御し腫瘍増殖を促していることが解った。即ち腫瘍内でCD8が減少しFoxP3リンパ球が増殖していた。さらに抗IL-6中和抗体を用いた阻害実験においてその腫瘍増殖は抑制されることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

以上の結果は、腫瘍においてCAFがリンパ球の浸潤をIL-6を用いて制御していることの解明に繋がった。IL-6は元来炎症性サイトカインであり腫瘍に対する影響はあまり報告がない。我々の発見した知見より、現在抗リウマチ薬として市販されている抗IL-6抗体やその他のIL-6阻害剤が癌の治療、すなわち腫瘍内のリンパ球の組成を改善し、腫瘍制御につながる可能性を示している。いわゆるドラッグリポジショニングの一つの可能性を示し医療経済的にも非常に有意義な研究結果である。

研究成果の概要(英文)：Cancer-associated fibroblasts (CAFs) have been considered to have a central role for tumor progression in tumor microenvironment. We identified that intra-tumoral CD8+ and FoxP3+ tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) are independent prognostic factors in esophageal cancer tissue of clinical samples. In addition, CAFs had a significant correlation of those TILs in intra-tumoral, but not peri-tumoral sites, so that CAFs regulated the infiltration of CD8+ and FoxP3+ TILs into intra-tumor tissues. In vitro, CAFs activated by cancer cells secreted high levels of Interleukin 6 (IL-6). In vivo, CAFs accelerated tumor growth obviously in immune-competent mice, along with phenotypic change in T cell populations, decreased CD8+ and increased FoxP3+ TILs. Moreover, the accelerated tumor growth in CAFs co-cultures was significantly reduced by IL-6 blockade, demonstrating that immunosuppressive TILs population was improved.

研究分野：消化器外科

キーワード：癌関連線維芽細胞 腫瘍内リンパ球 インターロイキン 食道癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年の目覚ましい分子細胞生物学の発展により多くの分子標的治療薬が開発され、飛躍的に予後改善を認める癌種も出てきている。しかしながら従来の制癌剤や分子標的薬を駆使しても依然として治療抵抗性を示す癌もあり、それには“がん微小環境”も強く関与しているとされる。また最近、分子標的治療の発展と腫瘍免疫学の進歩により開発された免疫チェックポイント阻害薬、抗 PD-1 抗体(nivolumab)の悪性黒色腫に対する革新的な効果が報告され、腫瘍免疫抑制を解除し自己免疫を活性化することが実際に腫瘍制御へ繋がること示された。一方でそのような腫瘍内における免疫抑制機構においても“がん微小環境”の強い関与が示唆されており、その制御法の開発が注目されている。我々は、以前より“がん微小環境”の中心的な役割を担うとされる CAFs に注目し治療標的としての可能性を探索してきた。同時期 2011 年、NIH の小林久隆らは乳癌細胞に対する特異的な光線免疫療法(Photoimmunotherapy: PIT)を発表した。PIT は抗 HER2 抗体である Trastuzumab に特殊蛍光色素 IR700 を抱合し(Tra-IR700)、癌細胞表面と抗原抗体反応させ近赤外線光を照射し HER2 陽性細胞のみ特異的に殺傷することが出来る方法である。我々は小林らと共に CAFs の特異的表面マーカーである Fibroblast activation protein を標的とし CAFs を特異的に殺傷する PIT (PIT-CAFs) を開発した。

2. 研究の目的

そこで本研究においては“がん微小環境”において中心的な役割を担う癌関連線維芽細胞(Cancer-associated fibroblasts: CAFs)が腫瘍内免疫へどのように影響を与えているかを解析する。さらに我々が共同研究にて開発した近赤外線光で特異的に細胞を殺傷する光線免疫抗体療法(PIT-CAFs)を用いて CAFs の標的治療を行い腫瘍内免疫の再賦活化を誘導し、遠隔転移など治療困難であった進行癌における革新的な治療法を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

CAFs の食道癌における腫瘍免疫抑制効果を検証する。まず最初に当教室にて 2010 年以降に手術を行った患者 149 例の切除標本における CAFs 発現と腫瘍内免疫を解析し、CAFs による免疫抑制メカニズムの解析を行う。続いて In vitro において CAFs が免疫抑制に関与するシグナルを探索する。さらに in vivo にて CAFs rich なモデルを用いて腫瘍免疫抑制効果を解析し、先に探索したシグナルの阻害効果や、また我々が今までに確立してきた CAFs を標的とした Photoimmunotherapy (PIT-CAFs) を用いて CAFs を制御し、原発巣における腫瘍内免疫の再賦活化や転移巣における abscopal 効果を検証する。最終的には癌細胞に対する PIT を付加し相乗効果を検証する。

4. 研究成果

食道癌の切除標本では腫瘍内浸潤リンパ球が独立した予後因子となることが示された。また CAFs は腫瘍内のそれらの TILs と強い相関を持ち、CAFs が腫瘍内リンパ球を制御していることを示唆した。In vitro では、CAFs は高濃度の IL-6 を放出することが示され、in vivo においては CAFs が TILs を制御し腫瘍増殖を促していることが解った。即ち腫瘍内で CD8 が減少し FoxP3 リンパ球が増殖していた。さらに抗 IL-6 中和抗体を用いた阻害実験においてその腫瘍増殖は抑制されることが示された。以上の結果は、CAFs は腫瘍内リンパ球の浸潤を IL-6 を介して制御し、免疫抑制状態を促しているという新しい知見の解明に繋がった。IL-6 は元来炎症性サイトカインであり腫瘍に対する影響はあまり報告がない。また同様に腫瘍内免疫抑制やリンパ球に作用するという報告はない。我々の発見した知見より、現在抗リウマチ薬として市販されている抗 IL-6 抗体やその他の IL-6 阻害剤が癌の治療、腫瘍制御につながる可能性を示している。すなわち腫瘍内のリンパ球の組成を改善し腫瘍内免疫を賦活化することにより自己免疫による抗腫瘍効果が期待できる。以上の新しい知見は、現在すでに他疾患に用いられている抗 IL-6 受容体抗体を癌治療に応用できる“ドラッグリポジショニング”の一つの可能性を示したという意味においても医療経済的にも非常に有意義な研究結果である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Kato T, Noma K, Fujiwara T. Cancer-Associated Fibroblasts Affect Intratumoral CD8+ and FoxP3+ T Cells Via IL6 in the Tumor Microenvironment. Clin Cancer Res. 査読有, 2018 Oct 1;24(19):4820-4833. doi: 10.1158/1078-0432.

〔学会発表〕(計 13 件)

Takuka Kato, Kazuhiro Noma, et al. Cancer-associated fibroblasts affect the intra-tumoral infiltration of CD8+ and FoxP3+ T cells via IL-6. The 77th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 2018

加藤卓也、野間和広 他、癌関連線維芽細胞が引き起こす腫瘍免疫抑制の解明

—腫瘍浸潤リンパ球と IL-6 と代謝の観点から—、第 22 回日本がん免疫学会学術集会、2018

加藤卓也、野間和広 他、癌関連線維芽細胞は腫瘍浸潤リンパ球を制御することにより食

道癌の予後に寄与する、第 72 回日本食道学会学術総会、2018

Takuka Kato, Kazuhiro Noma, et al. Cancer-associated fibroblasts regulate intratumoral CD8+/FoxP3+ T cells via interleukin 6 in the tumor immune microenvironment. American Association for Cancer Research Annual Meeting, 2018

加藤卓也、野間和広 他、癌関連線維芽細胞(CAFs)が過剰放出する IL-6 の制御は腫瘍免疫抑制の改善に寄与する、第 30 回日本バイオセラピー学会学術総会、2017

Takuka Kato, Kazuhiro Noma, et al. Cancer-associated fibroblasts (CAFs) contributes to tumor immunosuppression via IL-6 secretion. The 76th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 2017

加藤卓也、野間和広 他、癌関連線維芽細胞は IL-6 を介し TILs を制御し腫瘍免疫を抑制する、第 26 回日本がん転移学会学術集会、2017

加藤卓也、野間和広 他、癌関連線維芽細胞は腫瘍浸潤リンパ球を制御することにより腫瘍免疫抑制を調整する、第 38 回日本癌免疫外科研究会、2017

Takuka Kato, Kazuhiro Noma, et al. Cancer-associated fibroblasts contribute to tumor immunosuppression by regulating tumor-infiltrating lymphocytes. American Association for Cancer Research Annual Meeting, 2017

加藤卓也、野間和広 他、癌関連線維芽細胞と腫瘍浸潤リンパ球の関連性について—食道癌手術標本とマウス皮下腫瘍モデルの検討—、第 29 回日本バイオセラピー学会学術総会、2016

Takuka Kato, Kazuhiro Noma, et al. The elucidation of the tumor immunosuppression affected by cancer-associated fibroblasts (CAFs) in esophageal cancer. The 75th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 2016

加藤卓也、野間和広 他、Cancer associated fibroblasts (CAFs)と腫瘍免疫抑制の解明—CAFs 特異的光線免疫療法の臨床応用にむけて—、第 37 回日本癌免疫外科研究会、2016

Takuka Kato, Kazuhiro Noma, et al. Prognostic correlation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and cancer associated fibroblasts (CAFs) in patients with human esophageal carcinoma. American Association for Cancer Research Annual Meeting, 2016

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

○取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：加藤 卓也

ローマ字氏名：(KATO, takuya)

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、研究者個人に帰属されます。