

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10997

研究課題名(和文)腎細胞癌における腫瘍促進性炎症と免疫逃避のメカニズム：新規治療戦略の構築に向けて

研究課題名(英文)Mechanisms of association between tumor-promoting inflammation and avoiding immune destruction in renal cell carcinoma

研究代表者

齋藤 一隆 (Saito, Kazutaka)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授

研究者番号：10422495

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)：腎細胞癌で、炎症マーカーであるC反応性蛋白(CRP)が効果・予後の指標となる有用なバイオマーカーとなり、分子標的療法開始後にCRP値の低下、炎症反応が軽減する例の予後が良好であることを示した。また、CRP高値例では、腫瘍への免疫抑制性細胞の浸潤が多く認められ、全身性炎症反応の亢進が、腫瘍局所の免疫抑制性微小環境を反映することを明らかとした。以上の結果より、腎細胞癌において癌微小環境での腫瘍促進性炎症が免疫抑制状態と全身性炎症反応を誘導し、相互に関連しながら、腫瘍の進展、治療抵抗性の獲得に寄与していることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

悪性腫瘍における抗腫瘍免疫を回避する機序の解明は治療抵抗性の克服に向けた重要な課題である。腎細胞癌では、全身性炎症反応が亢進している例の予後が不良であることが示されているが、本研究で分子標的治療に炎症反応が治療経過の指標となることを見出し、また全身性炎症の亢進が腫瘍内での免疫抑制と相関していることを明らかとした。これらの結果から、腫瘍での炎症と、免疫抑制が相互に関連し、腫瘍の進行や治療抵抗性の獲得に寄与していることが示された。

研究成果の概要(英文)：C-reactive protein (CRP), an inflammation marker, serves as a useful biomarker reflecting efficacy and prognosis in renal cell carcinoma. The prognosis is better in cases where CRP values decreases showing reduction of inflammatory response after the initiation of targeted therapy. We demonstrated the association between increased systemic inflammatory response and immunosuppressive tumor microenvironment. Higher serum C-reactive protein level represents infiltration immunosuppressive cells such as M2 macrophages and regulatory T cells in clear cell renal cell carcinoma.

The above results indicated tumor-promoting inflammation and immune escape in tumor microenvironment related each other inducing systemic inflammatory response and contributing to the tumor progression and the acquisition of treatment resistance in renal cell carcinoma.

研究分野：泌尿器癌

キーワード：腎細胞癌 炎症 免疫逃避

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、免疫チェックポイント分子を標的とした新規免疫療法薬が腎細胞癌を含めた多くの悪性腫瘍に優れた治療成績を示し、新規治療法として大きく期待されているように、抗腫瘍免疫は癌治療における重要なテーマとなっている。一方、腎細胞癌では、血清 C 反応性蛋白 (CRP) 値の上昇に表される全身性炎症反応が認められる例の予後が不良なことが多数報告され、癌の進展における炎症の重要性が示されている。したがって癌細胞の生物学的特徴 (文献 1) のなかで、[免疫監視機構からの逃避] および [腫瘍促進性炎症] の両事象が腫瘍の増殖および治療抵抗性の獲得に深く関与していると考えられる。これらの免疫監視機構からの逃避としての免疫抑制と、腫瘍促進性炎症としての癌微小環境での炎症の関連メカニズムは明らかとなっておらず、その腎細胞がんでの意義についてさらなる理解が必要となっている。

(2) 研究者は全身性炎症反応としての CRP が腎細胞癌の予後因子であることに加え、治療に伴う CRP 値の推移が病勢、および予後と関連することを見出し (文献 2)、CRP が腎細胞癌の有用なバイオマーカーであることを国際誌の総説で概説している (文献 3)。また、癌微小環境での慢性炎症が免疫編集により免疫逃避を誘導する可能性が示され、腎細胞癌組織内の免疫状態と全身性炎症反応状況の関連に着目し、免疫抑制性細胞である CD163⁺M2 マクロファージの腫瘍内浸潤の評価を行った。その結果、M2 マクロファージの浸潤の程度と CRP 値とが正の相関を呈し、浸潤が高度の例の予後は不良であるとの知見を得た。この結果は癌微小環境での免疫抑制と全身性炎症反応の亢進が相関することを示すものである。癌微小環境の慢性炎症状態が、局所からの炎症性サイトカインの刺激による肝臓からの CRP 分泌を促進する一方で、免疫抑制性細胞浸潤など、微小環境での免疫抑制状態を誘導し、治療抵抗性の獲得、癌の進展に深く関与しているものと想定され、その機序を明らかとすることで、治療抵抗性の克服に結び付くと考えられる。

2. 研究の目的

腎細胞癌における癌微小環境での腫瘍促進性炎症である慢性炎症が、免疫監視機構からの逃避である免疫抑制状態と、全身性炎症反応とともに誘導しているという仮説のもと、全身性炎症反応と抗腫瘍免疫状態との関連メカニズムを解明し、新規免疫療法の構築に結び付けることを本研究の目的とした。

(1) 腎細胞癌の微小環境での抗腫瘍免疫状態と、全身性炎症反応との関連について調べ、全身性炎症反応が抗腫瘍免疫状態を反映するか検討する。その免疫状態が腎細胞癌の予後に及ぼす影響を解明する。

(2) 研究者は CRP 高値の転移性腎細胞癌患者において、チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) 療法などで CRP 値低下を伴う例の予後が比較的良好なことを経験している。分子標的薬の免疫状態に対する効果を解析し、これら薬剤を併用する複合免疫療法の可能性を明らかとする。腎細胞癌組織および腎細胞癌株培養系の解析から免疫抑制と全身性炎症反応とともに誘導する機序を明らかとする。

(3) 腎細胞癌に対する新規免疫療法薬として、免疫チェックポイントを標的とする免疫チェックポイント阻害療法の臨床応用が待たれている。免疫療法の施行において、免疫応答のモニタリングが、抗腫瘍効果の予測などに重要である。CRP が免疫モニタリングに有用な指標となるか調べる。

3. 研究の方法

(1) 前治療を行わずに手術療法を行った腎細胞癌の切除標本を用い、免疫組織学的に腫瘍内への CD4、CD8、CD163 (M2 マクロファージマーカー)、Foxp3 (制御性 T 細胞マーカー) 陽性細胞の浸潤を調べ、血清 CRP 値、および予後との関連について解析する。

(2) 分子標的薬であるチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) 療法をうけた進行腎細胞癌の多施設データベースを用いて CRP に表される炎症反応と予後の関連を検証する。特に、治療開始直後の CRP 値の推移に着目し、早期 CRP 反応により患者を群分けして予後との関連を解析する。

(3) 免疫チェックポイント阻害剤を受けた、腎細胞癌患者において炎症反応と予後との関連を解析する。

(4) 腎細胞癌患者の全身血中免疫状態と全身炎症反応との関連を検証する。また腎細胞癌培養細胞を用いて、免疫抑制および全身性炎症反応を誘導する機序を解析する。

4. 研究成果

(1) 前治療を行わずに手術を行った腎細胞癌 111 例の切除標本を用いて、免疫組織学的に腫瘍内での CD4、CD8、CD163、Foxp3 陽性細胞浸潤を調べた。CD4、CD6、CD163 については、高、低浸潤の 2 群に分け、Foxp3 については陽性、陰性に判定した (図 1)。これらの細胞浸潤と血清 CRP 値及び予後との関連について検討した。

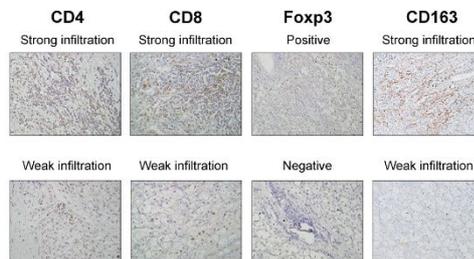


図1 CD4, CD8, Foxp3, CD163の免疫組織学的所見

CD8、CD163、Foxp3 細胞浸潤と CRP 値の間に、正の相関を認め、CD8、CD163 高浸潤群、Foxp3 陽性群では、CRP が上昇しており、炎症反応が亢進していることが分かった (図 2)。また、これらの細胞浸潤と予後との関連については、CD8、CD163 高浸潤群、Foxp3 陽性群では、それぞれ有意に疾患特異的生存が不良であった (図 3)。

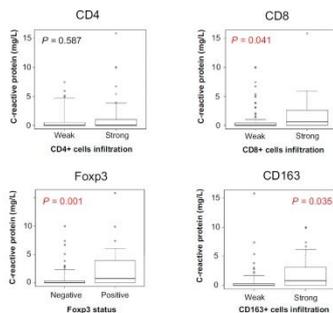


図2 CD4、CD8、Foxp3、CD163陽性細胞浸潤と血清CRP値の関連

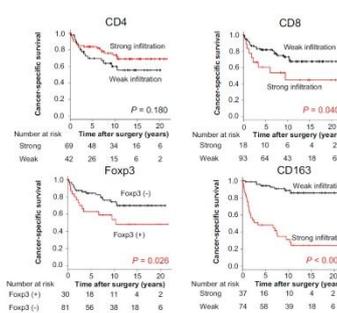


図3 CD4、CD8、Foxp3、CD163陽性細胞浸潤による疾患特異的生存曲線

CD163 陽性細胞は M2 マクロファージ、Foxp3 陽性細胞は制御性 T 細胞にそれぞれ相当するとされ、いずれも免疫抑制性細胞と考えられている。よって、以上の結果より CRP の上昇にみられる全身炎症反応の亢進は腫瘍微小環境における免疫抑制状態を反映し、不良な予後と関連していることが示された。腎細胞癌において、全身性炎症反応が亢進している例の予後が不良なことはよく知られているが、その背景機序として、局所での免疫抑制が誘導されていることが明らかとなった。

(2) 分子標的治療を受けた 103 例の腎細胞癌患者を対象とした。全症例の追跡期間の中央値は 21 か月であり、全生存期間の中央値は 23 か月であった。対象症例は、CRP の推移により 3 群に分類した。治療開始時に血清 CRP 値の上昇を認めなかった (CRP < 10mg/L) 例を非上昇群、治療開始時には、CRP の上昇を認めたもののうち、治療開始 4 週間後に治療開始時と比較して 20% 以上の低下を認めた例を早期 CRP 反応群 (early CRP responder)、20% 以上の低下を認めなかった例を非早期 CRP 反応群 (non-early CRP responder) と分類した (図 4)。

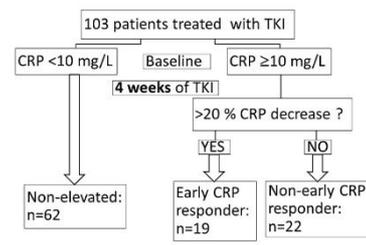


図4 早期CRP反応による群分け

3 群ごとの非増悪生存の中央値は、CRP 非上昇群、CRP 早期反応群、CRP 非早期反応群でそれぞれ 12、8、3 月であり、また 1 年非増悪生存率は 50、23、10% であり、CRP の推移により有意差を認めた ($p < 0.001$)。全生存においても、非上昇群、早期反応群、非早期反応群において、全生存期間中央値は 33、19、10 か月であり、1 年全生存率はそれぞれ、79、62、36% であり全生存においても、CRP の推移により有意差を認めた ($p < 0.001$) (図 5)。また、非増悪生存、全生存に対する予後因子を検討したところ、いずれにおいても、多変量解析モデルにて、CRP の推移は有意因子として抽出された。

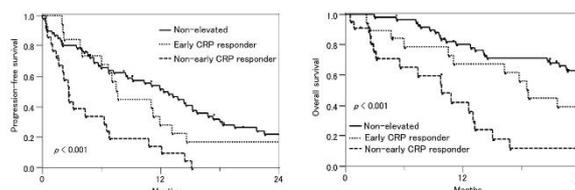


図5 早期CRP反応による無増悪生存、及び全生存曲線

以上より、分子標的薬療法をうけた腎細胞癌において、治療開始時に CRP の上昇を認めなかった例の予後が良好であり、さらに治療開始時に CRP が高値であっても、治療開始後早期に CRP の低下反応を認めた例の予後も比較的良好であることが示された。この結果は、炎症反応の推移が治療効果を反映し、その後の予後の推測に有用であり、CRP は腎細胞癌の治療のモニタリングに有用なバイオマーカーとなることが分かった。また、(1)の知見とあわせ、分子標的治療薬を併用する複合免疫療法の可能性が示唆された。

(3) 免疫チェックポイント阻害剤療法をうけた進行腎細胞癌を対象として、治療前 CRP と治療効果の関連を解析した。結果として、治療前 CRP 値と免疫チェックポイント阻害剤との治療効果の関連は認められなかった。しかしながら治療後の CRP 値の低下と治療効果の関連を示唆する結果が得られた。さらに、CRP 値の推移に着目して解析を進めていく。

(4) 腎細胞癌患者の全身血中免疫状態と全身炎症反応との関連解析、また腎細胞癌培養細胞による免疫抑制および全身性炎症反応を誘導する機序の解析については、血中免疫状態の測定系、および培養細胞によるモデルの確立ができず十分な結果が得られなかった。

参考文献

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144: 646-74, 2011.
2. Saito K, Tatokoro M, Fujii Y, et al: Impact of C-reactive protein kinetics on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 55: 1145-1153, 2009.
3. Saito K, Kihara K: C-reactive protein as a biomarker for urological cancers. *Nat Rev Urol* 8: 659-666, 2011

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kawamura Naoko, Yokoyama Minato, Tanaka Hajime, Nakayama Takayuki, Yasuda Yosuke, Kijima Toshiki, Yoshida Soichiro, Ishioka Junichiro, Matsuoka Yoh, Saito Kazutaka, Kihara Kazunori, Fujii Yasuhisa	4. 巻 26
2. 論文標題 Acute kidney injury and intermediate-term renal function after clampless partial nephrectomy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 113 ~ 118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.13799	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 Nakayama Takayuki, Saito Kazutaka, Kumagai Jiro, Nakajima Yutaka, Kijima Toshiki, Yoshida Soichiro, Kihara Kazunori, Fujii Yasuhisa	4. 巻 16
2. 論文標題 Higher Serum C-reactive Protein Level Represents the Immunosuppressive Tumor Microenvironment in Patients With Clear Cell Renal Cell Carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Genitourinary Cancer	6. 最初と最後の頁 e1151 ~ e1158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clgc.2018.07.027	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 齋藤一隆、藤井靖久	4. 巻 32特別号
2. 論文標題 腎癌 サイトカイン療法	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 泌尿器外科	6. 最初と最後の頁 42-46
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 齋藤一隆、藤井靖久	4. 巻 31
2. 論文標題 当施設における大静脈に進展した腎細胞癌に対する手術と術前因子による予後予測	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 泌尿器外科	6. 最初と最後の頁 367-371
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 Kawamura Naoko, Saito Kazutaka, Inoue Masaharu, Ito Masaya, Kijima Toshiki, Yoshida Soichiro, Yokoyama Minato, Ishioka Junichiro, Matsuoka Yoh, Kihara Kazunori, Fujii Yasuhisa	4. 巻 101
2. 論文標題 Adherent Perinephric Fat in Asian Patients: Predictors and Impact on Perioperative Outcomes of Partial Nephrectomy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Urologia Internationalis	6. 最初と最後の頁 437 ~ 442
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000494068	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 Tanaka Hajime, Fujii Yasuhisa, Tanaka Hiroshi, Ishioka Junichiro, Matsuoka Yoh, Saito Kazutaka, Uehara Sho, Numao Noboru, Yuasa Takeshi, Yamamoto Shinya, Masuda Hitoshi, Yonese Junji, Kihara Kazunori	4. 巻 24
2. 論文標題 Stepwise algorithm using computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis of fat-poor angiomyolipoma in small renal masses: Development and external validation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 511 ~ 517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.13354	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 齋藤一隆、藤井靖久	4. 巻 6
2. 論文標題 有転移性腎細胞がんに対する腎摘除術の位置づけ	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 腎臓内科・泌尿器科	6. 最初と最後の頁 483-487
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 齋藤一隆	4. 巻 75増刊6
2. 論文標題 腎癌腫瘍マーカーとしてのCRPの意義	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本臨牀	6. 最初と最後の頁 338-343
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 齋藤一隆、藤井靖久	4. 巻 75増刊6
2. 論文標題 腎癌の治療 手術療法 転移巣切除の意義	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本臨牀	6. 最初と最後の頁 265-268
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 Yasuda Yosuke, Saito Kazutaka, Yuasa Takeshi, Uehara Sho, Kawamura Naoko, Yokoyama Minato, Ishioka Junichiro, Matsuoka Yoh, Yamamoto Shinya, Okuno Tetsuo, Yonese Junji, Kihara Kazunori, Fujii Yasuhisa	4. 巻 22
2. 論文標題 Early response of C-reactive protein as a predictor of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1081 ~ 1086
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-017-1166-2	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 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Yasuda Y, Saito K, Soma T, Tanaka H, Kijima T, Yoshida S, Yokoyama M, Ishioka J, Matsuoka Y, Kihara K, Fujii Y
2. 発表標題 The outcome of gasless laparoscopic single-port clampless sutureless partial nephrectomy using three-dimensional head-mounted display.
3. 学会等名 American Urological Association 2018 annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kawamura N, Yokoyama M, Nakayama T, Tanaka H, Inoue M, Ito M, Kijima T, Yoshida S, Ishioka J, Matsuoka Y, Saito K, Kihara K, Fujii Y.
2. 発表標題 Acute kidney injury after clampless partial nephrectomy: Incidence, predictors, and its low impact on intermediate-term renal function.
3. 学会等名 The 32nd Annual Congress of the European Association of Urology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Izumi K, Saito K, Nakayama T, Fukuda S, Fukushima H, Uehara S, Koga F, Yonese J, Kageyama Y, Kihara K, Fujii Y.
2. 発表標題 Contact with renal sinus is a significant risk factor for metastasis in pT1 clear cell renal cell carcinoma.
3. 学会等名 The 32nd Annual Congress of the European Association of Urology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nakayama T, Saito K, Inoue M, Ito M, Kijima T, Yoshida S, Yokoyama M, Ishioka J, Matsuoka Y, Kihara K, Fujii Y
2. 発表標題 Higher serum C-reactive protein level represents the immunosuppressive tumor microenvironment in patients with clear cell renal cell carcinoma
3. 学会等名 American Urological Association 2017 annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 安田庸輔 齋藤一隆 上原翔 川村尚子 湯浅健 横山みなと 松岡陽 石岡淳一郎 奥野哲男 山本真也 米瀬淳二 木原和徳 藤井靖久
2. 発表標題 転移性腎癌における分子標的薬治療開始後の、早期C反応性蛋白(CRP)反応と予後の関係
3. 学会等名 第105回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齋藤一隆、中山貴之、木原和徳、藤井靖久
2. 発表標題 下大静脈腫瘍塞栓を伴う腎細胞癌に対する術前因子による手術適応選択
3. 学会等名 第105回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中山貴之, 中嶋裕理, 齋藤一隆, 井上雅晴, 伊藤将也, 吉田宗一郎, 横山みなと, 石岡淳一郎, 松岡陽, 藤井靖久, 木原和徳
2. 発表標題 C-reactive proteinは淡明腎細胞癌の腫瘍増殖能を反映する
3. 学会等名 第81回日本泌尿器科学会東部総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 中山 貴之, 齋藤 一隆, 藤井 靖久, 井上 雅晴, 伊藤 将也, 木島 敏樹, 吉田 宗一郎, 横山 みなと, 松岡 陽, 木原 和徳
2. 発表標題 腎細胞癌におけるM2マクロファージ浸潤はC-reactive proteinと相関する
3. 学会等名 第47回腎癌研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 齋藤 一隆, 藤井 靖久, 中山 貴之, 木原 和徳
2. 発表標題 mRCCに対する集学的治療戦略 転移性腎細胞癌の集学的治療におけるバイオマーカーCRP(C反応性タンパク)の意義
3. 学会等名 第104回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yasuda Y, Saito K, Kawamura N, Yuasa T, Yokoyama M, Matsuoka Y, Ishioka J, Numao N, Okuno T, Yamamoto S, Takahashi S, Yonese J, Fujii Y, Kihara K
2. 発表標題 Prognostic significance of early CRP response for metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitor
3. 学会等名 The 31st Annual Congress of the European Association of Urology (国際学会)
4. 発表年 2016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	北野 滋久 (Kitano Sige-hisa) (60402682)	国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・医員 (82606)	
研究 分担者	藤井 靖久 (Fuji i Yasuhisa) (70282754)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授 (12602)	
研究 分担者	吉田 宗一郎 (Yoshida Soihiro) (80383280)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教 (12602)	