

令和元年5月13日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11018

研究課題名(和文)腎癌におけるPD-L1とTRAIL発現機構の解明とその克服のための基礎的研究

研究課題名(英文)PD-L1 and TRAIL expression in renal cell carcinoma

研究代表者

石橋 啓 (Ishibashi, Kei)

福島県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90347211

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)：腎癌において、これまでに用いられてきた薬剤がPD-L1やTRAIL受容体の発現に影響を及ぼすか、腎癌細胞株を用いて検討した。インターフェロンによるTRAIL受容体であるDR4の発現は、ACHN株において発現が上昇した。ACHN株で、SOCS3を強制発現させるとDR4発現は抑制された。786-0株におけるDR4の発現は低く、SOCS3の発現と共に抑制されていた。抗IL-6抗体にてSOCS3発現を抑制するとDR4発現は上昇した。一方PD-L1の発現はインターフェロン、及びIL-2で上昇した。しかし、抗IL-6抗体を併用してもPD-L1発現の変化は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、腎癌に対する治療として免疫チェックポイント阻害剤が注目されている。特に抗PD-1およびPD-L1抗体は、高い反応が認められているがその効果は十分とは言えない。本研究では癌免疫の一翼を担うNK細胞に発現するTRAIL受容体DR4発現メカニズムのひとつとその解決法を解明した。PD-L1発現メカニズムについてはさらなる研究が待たれるが、本研究の結果を含め、癌免疫療法に対する抵抗性の対処法が明らかとなる事は、癌治療のさらなる発展が期待でき社会的意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：We investigated the effect of suppressor of cytokine signaling (SOCS) 3 on the expression of TRAIL receptors (DR4) and on TRAIL sensitivity in renal cell carcinoma (RCC) cells. DR4 expression was up-regulated by IFN-alpha stimulation in RCC cells. 786-0 cells were resistant to TRAIL and showed higher SOCS3 expression. ACHN cells showed higher DR4 expression and lower SOCS3 expression. Suppression of SOCS3 up-regulated DR4 expression and enhanced the TRAIL sensitivity in 786-0 cells. In ACHN cells, DR4 expression was down-regulated by transfection with pCI-SOCS3, and the cells became resistant to TRAIL. PD-L1 expression was up-regulated by IFN-alpha, gamma and IL-2. PD-L1 expression was not changed by SOCS3 siRNA transfection. Our results indicate that IFN and SOCS3 regulate DR4 but not PD-L1 expression in RCC cells.

研究分野：腎癌

キーワード：腎癌 TRAIL PD-L1

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、進行性腎細胞癌に対する治療として免疫チェックポイント阻害剤の臨床治験が国内外で進行している。事実、米国臨床腫瘍学会 ASCO においても免疫チェックポイント阻害剤の有効性が報告されている。しかし、PD-L1 を発現しておらず、免疫チェックポイント阻害剤に不応性となる症例も多数存在していることも事実である。腎癌の免疫療法に対する抵抗性についてもの基礎研究が待たれる。

2. 研究の目的

近年、腎癌に対する治療として免疫チェックポイント阻害剤が注目されている。特に抗 PD-1 および PD-L1 抗体は、患者の 20% に PR 以上の高い反応が認められたと報告された。しかし、その効果は十分とは言えず、また、PD-L1 発現レベルが高い腫瘍は決して多くない現状がある。これまで私達は分子標的薬やインターフェロン (IFN) が免疫システムを制御するサイトカイン IL-6 を発現し癌微小環境の変化を来すことを報告してきた。そこで本研究では薬剤抵抗性腎癌で特に発現する IL-6-SOCS3 のシグナル系に着目し、腎細胞癌が免疫チェックポイント阻害剤に抵抗性を来す機構を解明する。さらに、癌微小環境の変化をコントロールし、癌免疫による制癌を達成するための新たな治療法の開発に向けた基礎的研究を行う。

3. 研究の方法

本研究は、我々のこれまでの基礎研究をさらに発展させ、臨床応用へ移行させるための研究と考えている。本研究に用いる抗体、tocilizumab と IFN、分子標的薬による腎癌における抗腫瘍効果とその機序を解明するため以下の点から解析を図る。

・Real Time PCR とウエスタンブロット法による腎癌細胞における STAT3-SOCS3 発現と PD-L1 および TRAIL 受容体発現の相関関係の解析、臨床検体における解析。

・SOCS3、PD-L1 および TRAIL 受容体強制発現用プラスミドの作成と免疫沈降法による腎癌細胞への導入時の発現量解析。

・ヌードマウス皮下移植モデルにおける tocilizumab と IFN または mapatumumab 併用療法の効果。動物用 FDG-PET を用いた抗腫瘍効果の解析および病理学的検討。

4. 研究成果

腎癌において、免疫療法、免疫チェックポイント阻害剤に対する抵抗性を誘導する要因として、これまで腎癌に用いられてきた薬剤が PD-L1 や TRAIL 受容体の発現に影響を及ぼすか、腎癌細胞株を用いて検討した。その結果 TRAIL 受容体である DR4 の発現は、ACHN 株で高く、インターフェロン で発現が上昇した。ACHN はインターフェロンシグナルを抑制する SOCS3 発現が低く、ACHN 株に pCI-SOCS3 をトランスフェクションし、SOCS3 を強制発現させると DR4 発現は抑制された。786-0 株における DR4 の発現は低く、SOCS3 の発現と共に抑制されていた。786-0 株に対して抗 IL-6 抗体にて SOCS3 発現を抑制すると DR4 発現は上昇した。一方 PD-L1 の発現はインターフェロン、及び IL-2 で上昇した。しかし、抗 IL-6 抗体を併用しても PD-L1 発現の変化は認められなかった。

5. 主な発表論文等

- 1) Ishibashi K, Koguchi T, Matsuoka K, Onagi A, Tanji R, Takinami-Honda R, Hoshi S, Onoda M, Kurimura Y, Hata J, Sato Y, Kataoka M, Ogawa S, Haga N, Kojima Y. Interleukin -6 induces drug resistance in renal cell carcinoma. Fukushima J Med Sci. 2018
- 2) Yabe M, Ishibashi K, Onagi A, Tanji R, Takinami-Honda R, Koguchi T, Matsuoka K, Hoshi S, Hata J, Kataoka M, Ogawa S, Hiraki H, Haga N, Kojima Y. Suppression of SOCS3 enhances TRAIL-induced cell growth inhibition through the upregulation of DR4 expression in renal cell carcinoma cells. Oncotarget. 2018; 9:31697-31708.
- 3) Ishibashi K, Haber T, Breuksch I, Gebhard S, Sugino T, Kubo H, Hata J, Koguchi T, Yabe M, Kataoka M, Ogawa S, Hiraki H, Yanagida T, Haga N, Thüroff JW, Prawitt D, Brenner W, Kojima Y. Overriding TKI resistance of renal cell carcinoma by combination therapy with IL-6 receptor blockade. Oncotarget. 2017 Jul 21;8(33):55230
- 4) Kumagai S, Ishibashi K, Kataoka M, Oguro T, Kiko Y, Yanagida T, Aikawa K, Kojima Y. The impact of Sulfatase-2 on cancer progression and prognosis in patients with renal cell carcinoma. Cancer Sci. 2016 Nov;107(11):1632-1641

〔雑誌論文〕(計 4 件)

〔学会発表〕(計 9 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況（計 0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 0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：小島祥敬

ローマ字氏名：Kojima Yoshiyuki

所属研究機関名：福島県立医科大学

部局名：泌尿器科

職名：教授

研究者番号（8桁）：60305539

研究分担者氏名：相川 健

ローマ字氏名：Aikawa Ken

所属研究機関名：福島県立医科大学

部局名：泌尿器科

職名：准教授

研究者番号（8桁）：80295419

研究分担者氏名：柳田知彦

ローマ字氏名：Yanagida Tomohiko

所属研究機関名：福島県立医科大学

部局名：泌尿器科

職名：講師

研究者番号（8桁）：20363765

研究分担者氏名：羽賀宣博

ローマ字氏名：Haga Nobuhiro

所属研究機関名：福島県立医科大学

部局名：泌尿器科

職名：助教

研究者番号(8桁): 50586617

(2)研究協力者

研究協力者氏名:

ローマ字氏名:

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。