

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K20137

研究課題名(和文)新規治療法の開発をめざした前立腺癌進展における免疫細胞関与の機序の解明

研究課題名(英文)The mechanism of immune cells associated with prostate cancer progression

研究代表者

林 拓自(Hayashi, Takuji)

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：50747079

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：前立腺癌モデルマウスにHVJ-Eと抗PD-1抗体を併用投与するも明らかな腫瘍縮小効果を認めなかった。

モデルマウスに高脂肪食を投与すると前立腺癌の増殖と局所の免疫細胞の変化が起こり、それらはセレコキシブ投与で抑制された。さらにそれらの変化とIL6シグナルが関連していた。また前立腺癌患者における末梢血単球数が腫瘍組織内マクロファージ浸潤を反映しており、病理学的予後不良因子および術後生化学的再発を予測できることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Administration of HVJ-E and anti-PD1 antibody didn't suppress prostate cancer progression of model mice.

HFD accelerated tumor growth and pro-tumor changes of local immune cells, both of which were suppressed by celecoxib. HFD-induced tumor growth was associated with IL6 signaling.

Peripheral blood monocyte count, reflecting tumor-infiltrating macrophages, is a predictive factor for adverse pathology and postoperative biochemical failure of prostate cancer patients.

研究分野：前立腺癌

キーワード：前立腺癌 免疫細胞 高脂肪食

1. 研究開始当初の背景

癌の進展には免疫細胞が関与しているが、前立腺癌における免疫細胞の関与についての詳細なメカニズムは不明である。近年、T細胞に発現する PD-1 と癌組織に発現する PD-L1 を介した癌の免疫回避機構が明らかになり、抗 PD-1 抗体がメラノーマ、肺癌を中心に使用されているが、前立腺癌に対しては抗 PD-1 抗体単独では効果がなかった。メラノーマにおいて癌組織中および辺縁の CD8 陽性 T 細胞が少ない症例では抗 PD-1 抗体に抵抗性であったことが報告されている。膀胱癌モデルマウスに対して CD8 陽性 T 細胞を増加させるワクチンである GVAX と抗 PD-1 抗体との併用が有効と報告されており、前立腺癌組織に CD8 陽性 T 細胞を誘導することで抗 PD-1 抗体の効果が得られることが期待される。我々は去勢抵抗性前立腺癌患者に対して HVJ-E (センドライウイルスを不活性化した粒子) を投与する医師主導型臨床治験を開始しているが、一部の症例には有効性が認められなかった。HVJ-E は前立腺癌への直接的な抗腫瘍効果を有するとともに、CD8 陽性 T 細胞の腫瘍内浸潤を促進し、制御性 T 細胞の機能を抑制する効果も認められている。このような免疫調整効果を有する HVJ-E と抗 PD-1 抗体を併用することで、抗 PD-1 抗体単独では効果がなかった癌腫のモデルマウスに対して有効であった。前立腺癌に対しても、抗 PD-1 抗体と HVJ-E との併用が有効な可能性があると考えられる。

2. 研究の目的

(1) 前立腺癌に対して HVJ-E と抗 PD-1 抗体を併用することで治療効果が得られるのか検討する。

(2) 前立腺癌と免疫細胞との相互関係のメカニズムを探索する。

3. 研究の方法

(1) 前立腺特異的に *Pten* をノックアウトした前立腺癌自然発症モデルマウスに抗 PD-1 抗体および HVJ-E を投与し、治療効果および免疫プロファイルを評価する。

(2-1) モデルマウスに高脂肪食を投与して癌の進展および局所の免疫細胞がどのように変化するか評価する。

(2-2) 前立腺癌患者の末梢血中の白血球数およびその分画や血清 CRP 値の中で、癌の悪性度と関連する項目を探索する。さらにその免疫細胞に着目して、末梢血中と腫瘍組織内への浸潤との関連を評価する。

4. 研究成果

(1) 前立腺癌モデルマウスに HVJ-E と抗 PD-1 抗体を併用投与して前立腺重量をコントロール群と比較したところ、明らかな腫瘍縮小効果を認めなかった。HVJ-E 単独投与群で前立腺重量が小さい傾向があったものの、抗 PD-1 抗体との併用効果は認められなかった。

(2-1) モデルマウスに高脂肪食を投与すると前立腺癌の増殖が促進され、局所の MDSC

やマクロファージといった免疫細胞の変化が起こり、それらの変化はセレコキシブ投与で抑制された。さらにそれらの変化とマクロファージからの IL6 産生が関連しており、IL6 シグナルを阻害することで、高脂肪食による癌の増殖および局所の MDSC 増加が抑制された。肥満前立腺癌患者でも同様の機序があり、臨床の前立腺癌治療においても抗炎症薬が有効であることが示唆された。今後は高脂肪食により前立腺に炎症が起こるメカニズムを解明することで、新規治療や予防に有効な薬剤を開発することが期待できる。

(2-2)前立腺生検前の末梢血の各検査項目のうちで単球分画が前立腺癌の病理学的悪性度と関連していた。さらに前立腺癌患者における末梢血単球数が腫瘍組織内マクロファージ浸潤を反映しており、病理学的予後不良因子および術後生化学的再発を予測できることが明らかとなった。この結果から末梢血の単球および腫瘍組織内のマクロファージが前立腺癌の進展のメカニズムに寄与していることが示唆された。単球やマクロファージの分画に関する動向の評価やモデルマウスに単球やマクロファージをターゲットとした阻害剤を投与することで、詳細なメカニズムの解明および新規治療ターゲットの探索につながると考えられる。

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2件)

Takuji Hayashi, Kazutoshi Fujita, Go Tanigawa, Atsunari Kawashima, Akira Nagahara, Takeshi Ujike, Motohide Uemura, Tetsuya Takao, Seiji Yamaguchi, Norio Nonomura

Serum monocyte fraction of white blood cells is increased in patients with high Gleason score prostate cancer.

Oncotarget 30 56643-56649, 2016

Takuji Hayashi, Kazutoshi Fujita, Satoshi Nojima, Yujiro Hayashi, Kosuke Nakano, Yu Ishizuya, Cong Wang, Yoshiyuki Yamamoto, Toshiro Kinouchi, Kyosuke Matsuzaki, Norihiko Kawamura, Kentaro Jingushi, Atsunari Kawashima, Akira Nagahara, Takeshi Ujike, Motohide Uemura, Ryoichi Imamura, Eiichi Morii, Norio Nonomura

Peripheral blood monocyte count reflecting tumor-infiltrating macrophages is a predictive factor of adverse pathology in radical prostatectomy specimens.

The Prostate 77 1383-1388, 2017

〔学会発表〕(計9件)

林 拓自、藤田和利、山本致之、木内利郎、松崎恭介、川村憲彦、中田 渡、河嶋厚成、氏家 剛、永原 啓、植村元秀、野々村祝夫
2 系統の遺伝子改変前立腺癌発症モデルマウスの樹立

第 25 回泌尿器科分子・細胞研究会

林 拓自、藤田和利、山本致之、木内利郎、
松崎恭介、川村憲彦、中田 渡、吉田栄宏、
河嶋厚成、氏家 剛、永原 啓、植村元秀、
野々村祝夫
遺伝子改変前立腺癌発症モデルマウスの樹
立とその自然史

第 104 回日本泌尿器科学会総会

林 拓自、藤田和利、石津谷 祐、王 聡、
山本致之、木内利郎、松崎恭介、川村憲彦、
河嶋厚成、氏家 剛、永原 啓、植村元秀、
野々村祝夫
遺伝子改変前立腺癌モデルマウスにおける
局所での免疫細胞の検討

第 75 回日本癌学会総会

林 拓自、藤田和利、石津谷 祐、王 聡、
山本致之、木内利郎、松崎恭介、川村憲彦、
河嶋厚成、氏家 剛、永原 啓、植村元秀、
野島 聡、森井英一、野々村 祝夫
高脂肪食摂取は前立腺癌の進展を促進し、局
所の免疫細胞を変化させる

第 26 回泌尿器科分子・細胞研究会

林 拓自、藤田和利、石津谷 祐、王 聡、
山本致之、木内利郎、松崎恭介、川村憲彦、
河嶋厚成、氏家 剛、永原 啓、植村元秀、
野島 聡、森井英一、野々村祝夫
前立腺癌モデルマウスにおいて、高脂肪食は
癌の進展と前立腺組織内免疫細胞の腫瘍促

進性変化を起こす

第 105 回日本泌尿器科学会総会

Takuji Hayashi, Kazutoshi Fujita, Yu
Ishizuya, Cong Wang, Yoshiyuki Yamamoto,
Toshiro Kinouchi, Kyosuke Matsuzaki,
Norihiro Kawamura, Atsunari Kawashima,
Takeshi Ujike, Akira Nagahara, Motohide
Uemura, Satoshi Nojima, Eiichi Morii,
Norio Nonomura

High fat diet-induced inflammation
accelerates tumor progression in mice
model for prostate cancer

AUA 2017 Annual Meeting

林 拓自、藤田和利、野島 聡、木内利郎、
松崎恭介、神宮司健太郎、河嶋厚成、氏家 剛、
永原 啓、植村元秀、辻川和丈、森井英一、
野々村祝夫

前立腺癌モデルマウスにおいて高脂肪食に
よる腫瘍進展は免疫反応と関連する

第 76 回日本癌学会総会

林 拓自、藤田和利、谷川 剛、山本致之、
木内利郎、松崎恭介、川村憲彦、河嶋厚成、
氏家 剛、永原 啓、植村元秀、高尾徹也、
山口誓司、野々村祝夫

高グリソンスコアの前立腺癌患者の末梢血
中単球分画は上昇している

第 55 回日本癌治療学会総会

林 拓自、藤田和利、野島 聡、林裕次郎、

中野剛佑、石津谷祐、王 総、山本致之、木内利郎、松崎恭介、神宮司健太郎、加藤大悟、河嶋厚成、氏家 剛、永原 啓、植村元秀、森井英一、辻川和丈、野々村祝夫
高脂肪食は局所のIL6シグナルを介した炎症反応によって前立腺癌の進展を促進する
第27回泌尿器科分子・細胞研究会

〔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:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

林 拓自 (Takuji Hayashi)

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号: 50747079

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

()