

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11276

研究課題名(和文) 骨髄由来免疫抑制細胞と卵巣癌幹細胞による癌免疫逃避機構の解明とその克服

研究課題名(英文) The mechanism of immune escape by myeloid-derived suppressor cells and cancer stem cells in ovarian cancer.

研究代表者

馬淵 誠士 (Mabuchi, Seiji)

奈良県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：00452441

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)：MDSCが卵巣癌の癌幹細胞化を促進すること、癌幹細胞がPD-L1を高発現していること、MDSCがプロスタニンE2(PGE2)を分泌すること、MDSCから分泌されたPGE2が卵巣癌の幹細胞化を促進すること、PGE2の産生阻害薬であるセレコキシブを用いれば、MDSCによる癌幹細胞誘導作用を効果的に抑制できること、MDSCが分泌するPGE2が、mTOR経路の活性化を介して癌細胞のPD-L1の発現を亢進することを見いだした。卵巣癌において、MDSCがPGE2の産生を介して癌幹細胞化と免疫寛容の両方を誘導し癌の進展を促進すること、またこれらが卵巣癌の治療標的となる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MDSCが増加した卵巣癌(G-CSF産生またはIL-6産生腫瘍)は標準治療に抵抗性を示すため、予後は極めて不良である。我々は、MDSCがPGE2の産生を介して癌幹細胞化と免疫寛容の両方を誘導し、卵巣癌の進展を促進することを見いだした。これらの成果は、本病態の治療抵抗性の原因解明に寄与するだけでなく、MDSCやPGE2を阻害する治療が、癌幹細胞化と免疫逃避機構の両方を抑制し、本病態に対する新規個別化治療になり得ることを示す。我々の研究によると、MDSCが増加した卵巣癌や約10%の頻度で存在する。難治性卵巣癌患者の予後改善に寄与する研究成果であり、その医学的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：In the current study, we have found that MDSC and CSC (ALDH-high cells) were more frequently observed in G-CSF-expressing cell-derived tumors than in Mock-expressing cell-derived tumors. Co-culture experiments revealed that MDSC increased the number of CSC via the production of PGE2. Moreover, PGE2 produced by MDSC increased tumor PD-L1 expression via the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway in ovarian cancer cells. In an in vitro experiment in which ovarian cancer cells were co-cultured with MDSC, higher expression of PD-L1 was observed in CSC than in non-CSC (ALDH-low cells). Furthermore, by immunofluorescence staining, we found that PD-L1 was co-expressed with ALDH1 in in vivo mouse models. In conclusion, PGE2 produced by MDSC increases the stem cell-like properties and tumor PD-L1 expression in epithelial ovarian cancer. Depleting MDSC may be therapeutically effective against ovarian cancer by reducing the number of CSC and tumor PD-L1 expression.

研究分野：腫瘍免疫

キーワード：卵巣癌 MDSC 癌幹細胞 免疫逃避 PD-L1 PGE2

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

手術不能な進行・再発卵巣癌の主治療は化学療法であるが、耐性化の出現は必発であり、そのメカニズムの解明と克服は喫緊の課題である。癌幹細胞は、抗癌剤や放射線に耐性を示すため、癌治療後の再発の主な原因の一つと考えられている。癌幹細胞に関する研究は、1990年代後半より開始され、その性質・分子背景が徐々に明らかにされつつあるが、癌幹細胞や癌幹細胞ニッチ(癌幹細胞の性質の維持に関わる微小環境)を標的とした治療の開発には至っていないのが現状である。手術・化学療法・放射線治療に次ぐ第四の癌治療法として、近年、癌免疫療法に注目が集まっている。卵巣癌は比較的体細胞変異が多く、免疫療法の効果が期待できる癌と考えられている。

癌幹細胞は化学療法や放射線治療に耐性を示すが、免疫療法抵抗性に関与するか否かは不明である。Myeloid-Derived Suppressor Cells (MDSC; 骨髄由来免疫抑制細胞)は、単球や好中球への分化が妨げられた未熟な骨髄由来細胞であり、細胞障害性T細胞性(CD8⁺T細胞)の機能を抑制し、免疫寛容を誘導する。MDSCは、免疫抑制に加え、浸潤・転移の促進、また血管新生を介して癌の進展を促進するため、癌の治療標的として注目されている。最近、MDSCが癌幹細胞化を促す可能性を示唆する報告がなされている。これは、MDSCが癌幹細胞化またはその維持を促す癌幹細胞ニッチとして機能し、治療(化学療法・放射線治療)抵抗性を促進する可能性を強く示唆する。また最近、「MDSCが増加している症例は、免疫療法(抗PD-1抗体および抗CTLA-4抗体)に抵抗性を示す」との報告もなされた。これらの事実は、MDSCが免疫チェックポイント阻害薬の治療効果を減弱している可能性(MDSCによる免疫療法耐性化)を示唆している。免疫療法による難治性癌の克服には、MDSCの制御が重要である可能性が高い。MDSCは、癌の癌微小環境において、免疫寛容の誘導・血管新生・転移を促進するが、癌幹細胞の制御におけるMDSCの役割は現時点で未解明である。

2. 研究の目的

「卵巣癌において、MDSCが癌幹細胞化を促進し、MDSCと癌幹細胞が協調しながら免疫寛容を誘導し、免疫チェックポイント阻害薬に抵抗性を示す」との仮説を立て、MDSCと癌幹細胞による免疫寛容のメカニズムを解明し、癌幹細胞をも阻害する新規癌免疫療法(MDSC阻害治療と免疫チェックポイント阻害薬の併用療法)を開発すべく、研究を計画した。

3. 研究の方法

MDSCは卵巣癌の幹細胞化を促すか? 癌幹細胞はMDSCを活性化するか? MDSCを阻害することにより、卵巣癌の幹細胞化を抑制できるか? MDSCを阻害することにより、免疫チェックポイント阻害薬の抗腫瘍効果が増強するか?の四つの疑問に答えるべく、以下の研究を計画した。

研究1 ヒト卵巣癌検体におけるMDSC数と、癌幹細胞、治療抵抗性の関係の検討

研究2 MDSCが癌幹細胞化を促すメカニズムについての検討

研究3 癌幹細胞による抗腫瘍免疫の抑制機構の解明

研究4 癌幹細胞によるMDSCの制御機構についての検討

研究5 MDSC阻害治療と免疫療法の併用療法の開発・効果予見のバイオマーカーの探索

4. 研究成果

期間内に、MDSCが卵巣癌の癌幹細胞化を促進すること、癌幹細胞が非癌幹細胞に比

べ PD-L1 を高発現していること、 MDSC がプロスタンディン E2(PGE2)を分泌すること、 MDSC から分泌された PGE2 が卵巣癌の幹細胞化を促進すること、 MDSC-PGE2-癌幹細胞 axis が、子宮頸癌や子宮体癌にも存在すること、 PGE2 の産生阻害薬であるセレコキシブを用いれば、MDSC による癌幹細胞誘導作用を効果的に抑制できること MDSC が分泌する PGE2 が、mTOR 経路の活性化を介して、癌細胞の PD-L1 の発現を亢進することを見いだした。卵巣癌において、MDSC が PGE2 の産生を介して癌幹細胞化と免疫寛容の両方を誘導し、癌の進展を促進することが証明され、MDSC また PGE2 が卵巣癌治療の標的となる可能性が示された (Cancer Immunol Immunother. 2020. doi: 10.1007/s00262-020-02628-2)。現在、卵巣癌に対する MDSC 阻害治療と免疫療法の併用療法の開発を目指し、検討を継続している段階である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Kozasa Katsumi, Mabuchi Seiji, Matsumoto Yuri, Kuroda Hiromasa, Yokoi Eriko, Komura Naoko, Kawano Mahiru, Takahashi Ryoko, Sasano Tomoyuki, Shimura Kotaro, Kodama Michiko, Hashimoto Kae, Sawada Kenjiro, Nagasaka Kazunori, Kimura Tadashi	4. 巻 10
2. 論文標題 Estrogen stimulates female cancer progression by inducing myeloid-derived suppressive cells: investigations on pregnant and non-pregnant experimental models	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 1887-1902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26711	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mabuchi Seiji, Sasano Tomoyuki, Komura Naoko	4. 巻 9
2. 論文標題 Premetastatic niche and tumor-related leukocytosis: a close relationship that cannot be ignored in uterine cancer patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 36889-36890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26425	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kuroda Hiromasa, Mabuchi Seiji, Yokoi Eriko, Komura Naoko, Kozasa Katsumi, Matsumoto Yuri, Kawano Mahiru, Takahashi Ryoko, Sasano Tomoyuki, Shimura Kotaro, Kodama Michiko, Hashimoto Kae, Sawada Kenjiro, Morii Eiichi, Kimura Tadashi	4. 巻 9
2. 論文標題 Prostaglandin E2 produced by myeloid-derived suppressive cells induces cancer stem cells in uterine cervical cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 36317-36330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26347	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yokoi Eriko, Mabuchi Seiji, Shimura Kotaro, Komura Naoko, Kozasa Katsumi, Kuroda Hiromasa, Takahashi Ryoko, Sasano Tomoyuki, Kawano Mahiru, Matsumoto Yuri, Kodama Michiko, Hashimoto Kae, Sawada Kenjiro, Kimura Tadashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Lurbinedectin (PM01183), a selective inhibitor of active transcription, effectively eliminates both cancer cells and cancer stem cells in preclinical models of uterine cervical cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Investigational New Drugs	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10637-018-0686-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mabuchi Seiji, Yokoi Eriko, Komura Naoko, Kimura Tadashi	4. 巻 40
2. 論文標題 Myeloid-derived suppressor cells and their role in gynecological malignancies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tumor Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1010428318776485	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sasano Tomoyuki, Mabuchi Seiji, Kozasa Katsumi, Kuroda Hiromasa, Kawano Mahiru, Takahashi Ryoko, Komura Naoko, Yokoi Eriko, Matsumoto Yuri, Hashimoto Kae, Sawada Kenjiro, Morii Eiichi, Kimura Tadashi	4. 巻 24
2. 論文標題 The Highly Metastatic Nature of Uterine Cervical/Endometrial Cancer Displaying Tumor-Related Leukocytosis: Clinical and Preclinical Investigations	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 4018-4029
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-17-2472	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Komura Naoko, Mabuchi Seiji, Yokoi Eriko, Kozasa Katsumi, Kuroda Hiromasa, Sasano Tomoyuki, Matsumoto Yuri, Kimura Tadashi	4. 巻 23
2. 論文標題 Comparison of clinical utility between neutrophil count and neutrophil/lymphocyte ratio in patients with ovarian cancer: a single institutional experience and a literature review	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 104 ~ 113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-017-1180-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kuroda Hiromasa, Mabuchi Seiji, Kozasa Katsumi, Yokoi Eriko, Matsumoto Yuri, Komura Naoko, Kawano Mahiru, Hashimoto Kae, Sawada Kenjiro, Kimura Tadashi	4. 巻 9
2. 論文標題 PM01183 inhibits myeloid-derived suppressor cells in vitro and in vivo	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 805 ~ 817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2217/imt-2017-0046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 馬淵誠士	4. 巻 69
2. 論文標題 腫瘍随伴性白血球増多を伴う子宮頸癌 ~発症のメカニズムの解明と個別化治療の開発~	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本産科婦人科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1527 ~ 1537
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 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Mabuchi S.
2. 発表標題 Targeting tumor-infiltrating myeloid derived suppressor cells in the treatment of gynecological malignancies. Symposium
3. 学会等名 The 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Komura N, Mabuchi S, Shimura K, Yokoi E, Kawano M, Matsumoto Y, Kodama M, Hashimoto K, Sawada K, Kimura T.
2. 発表標題 Myeloid derived suppressor cells (MDSC) increase the stem cell properties and tumor PD-L1 expression of ovarian cancer.
3. 学会等名 The 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 馬淵誠士
2. 発表標題 平成 28 年度学術奨励賞 受賞講演；腫瘍随伴性白血球増多を伴う子宮頸癌 ～発症のメカニズムの解明と個別化治療の開発～
3. 学会等名 第69回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 馬淵誠士
2. 発表標題 婦人科癌に対する血管新生阻害治療：その臨床開発の現状と効果予見のバイオマーカーに関する新知見
3. 学会等名 第59回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Seiji Mabuchi
2. 発表標題 Therapeutic strategy for ovarian clear cell carcinoma.
3. 学会等名 The 5th Biennial Meeting of Asian Society of Gynecologic Oncology. (国際学会)
4. 発表年 2017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	澤田 健二郎 (Sawada Kenjiro) (00452392)	大阪大学・医学系研究科・講師 (14401)	

6. 研究組織（つづき）

	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	橋本 香映 (Hashimoto Kae) (90612078)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	
研究 分 担 者	松本 有里 (Matsumoto Yuri) (90756488)	大阪大学・医学部附属病院・助教 (14401)	