

令和 3 年 6 月 5 日現在

機関番号：17401
研究種目：基盤研究(B)（一般）
研究期間：2018～2020
課題番号：18H03005
研究課題名（和文）治療抵抗性口腔癌の根絶を目指したIL-6シグナル阻害による革新的放射線療法の開発

研究課題名（英文）The development of innovative radiotherapy by inhibiting IL-6 signaling for refractory oral cancer eradication

研究代表者
中山 秀樹（Nakayama, Hideki）

熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・教授

研究者番号：70381001
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：トシリズマブ投与下での放射線照射は、ヌードマウスに移植したOSCC細胞やPDXモデルを用いた動物実験において、放射線の効果を増強し、有害事象である皮膚炎を減少させた。効果増強と有害事象減少の効果は、Nrf2抗酸化経路の活性制御による抗酸化力の減弱とIL-6発現の低下の影響によるものと考えられた。トシリズマブ投与下での放射線治療は、OSCC患者に対する効果的な新規治療法として臨床応用が大いに期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

OSCCに対するトシリズマブ併用の放射線療法の開発は世界発の試みである。トシリズマブは安全性や体内動態が確認された既存薬であり、ドラッグリポジショニングで臨床応用を図ることは、新薬の開発と比べてコスト面で大きな利点となる。放射線治療時にトシリズマブを同時に投与することにより、放射線の抗腫瘍効果を増強し、口腔粘膜炎や皮膚炎を軽くできることから、本研究結果は学術的・社会的に大きな意義を有する。

研究成果の概要（英文）：X-ray irradiation under tocilizumab treatment in OSCC xenograft and PDX in vivo models demonstrated that tocilizumab augments the effect of X-ray irradiation and attenuates the level of radiation-induced dermatitis. It is likely that the effects of tocilizumab are brought about by reduced antioxidant activity of Nrf2-antioxidant pathway and decreased IL-6 expression. Radiotherapy under the treatment of tocilizumab can be largely expected to clinically apply in OSCC patients as a promising novel therapy.

研究分野：口腔癌の治療抵抗性

キーワード：IL-6 放射線療法 口腔扁平上皮癌

1. 研究開始当初の背景

「口腔がん」の臨床的特徴について

超高齢社会への移行に伴い、日本人の2人に1人はがんにかかり、3人に1人はがんで命を落とす時代に突入している。全身に生じるがん患者100人のうち、1-2人は「口腔がん」患者であるが、口腔がん患者の多くは、病状が進行している。また、進行口腔がんでは、術後の生活の質(QOL)が著しく低下するため、WHOは早期発見・早期治療の推進を勧告している。口腔がんの90%以上は「口腔扁平上皮癌(Oral Squamous Cell Carcinoma: OSCC)」である。

進行OSCCの治療と治療成績について

OSCCに対する治療法として、手術(外科)療法、放射線療法、化学療法、免疫療法があり、ステージの進行に伴い、これらを組み合わせた治療が行われる。ステージI, IIのOSCCの治療成績(5年生存率)は約80%以上と良好であるが、ステージIII, IVの進行OSCCの5年生存率は約60%にまで低下する。これは、進行癌は悪性度が高く、さまざまな治療に抵抗性を示すためであり、診断方法や治療法の進歩にもかかわらず、この数十年間、進行OSCCの治療成績は向上していない。

進行OSCCにおける放射線療法の重要性とその問題点について

口腔癌を含む頭頸部癌患者では、放射線療法を受ける患者の割合が約80%にも及ぶと報告されている。この背景には、OSCCを含む頭頸部癌は放射線療法が効きやすく、発音、嚥下、咀嚼などの機能の温存が重要な臓器に生じることが理由としてあげられる。しかしながら、放射線療法を行うと、重い口腔粘膜炎や皮膚炎を生じるため、放射線によるこれらの障害が治療の妨げとなる。重い口腔粘膜炎や皮膚炎は、放射線照射後に生じるインターロイキン6(IL-6)がもたらす炎症反応(サイトカインストーム)によって引き起こされる。放射線療法において、患者は化学療法の副作用や重い口腔粘膜炎や皮膚炎に苦しみながら治療を受けるが、多くの症例で癌が完全に消え去らないのは大きな問題である。

IL-6シグナルの障害が放射線の効果に及ぼす影響について

IL-6は、多くの生理機能において多彩な作用を示すサイトカインである。しかし、その過剰で持続的な発現は、さまざまな炎症性疾患の発症や進展に関わる。ヒト化抗IL-6受容体抗体であるトシリズマブは、わが国初の抗体医薬品として開発され、現在、慢性炎症性疾患である関節リウマチ、若年性特発性関節炎、キャスルマン病などに対し、IL-6シグナルを阻害する治療薬として使用されている。また、これらの疾患では、トシリズマブの劇的な治療効果が示されており、トシリズマブは今後、他の疾患に対しても適応が広がっていく可能性がある。

がんの研究領域において、IL-6はがん細胞の悪性度を高め、腫瘍促進的に働くことが報告されている。過去の報告では、さまざまな悪性腫瘍において血中のIL-6濃度が上昇し、血中のIL-6濃度の上昇が治療成績の低下と関連する。しかしながら、IL-6と放射線の効果の関係についてはほとんど知られていない。

そこで、近年われわれは、IL-6がNrf2抗酸化経路との相互作用を介して活性酸素を減少させ、放射線の効果を弱めていること、およびトシリズマブの投与が活性酸素を増加させ、放射線の効果を高めることを、主にOSCCの培養細胞を用いた研究によって明らかにした(Matsuoka et al, Br J Cancer, 2016)。

2. 研究の目的

『OSCC に対し、トシリズマブの投与が放射線療法の治療効果を高め、口腔粘膜炎や皮膚炎を軽度にする効果をもたらす』という仮説を検証し、もたらされた効果の分子メカニズムを理解することを目的とした。

3. 研究の方法

2 種類の OSCC 細胞株 (SAS、HSC-2) をヌードマウスの背部皮下組織に移植し、定着を確認後、コントロール IgG 投与群とトシリズマブ投与群に分けて放射線 (X 線) 照射を行い、抗腫瘍効果や照射領域に生じる皮膚炎の程度を比較した。抗腫瘍効果の評価に関しては、コントロール IgG 投与群とトシリズマブ投与群の皮下組織を取り出し、免疫染色を含め病理組織学的な検討を行った。

OSCC 患者の臨床検体の一部を採取してヌードマウスの背部皮下組織に移植し、定着を確認できた場合、組織の一部を採取して繰り返しヌードマウスの背部皮下組織に移植する手法 (patient-derived xenograft model : 実際の癌患者の腫瘍組織の特徴を再現するモデルとされている) を用い、と同様の評価を行った。

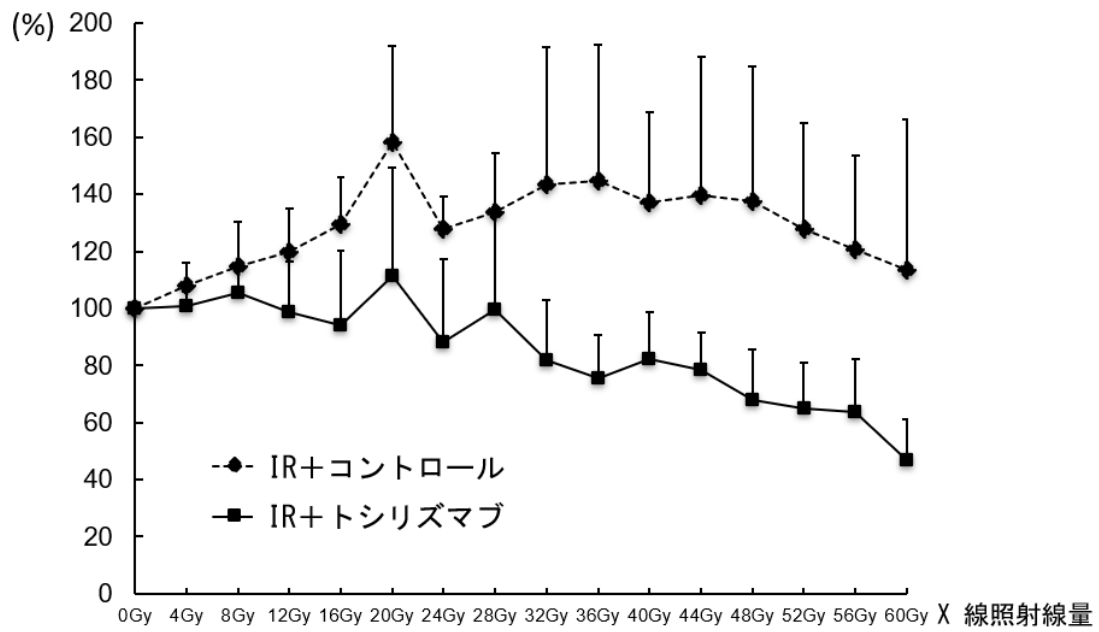
動物実験の研究結果を検証し、分子レベルの解析やデータ不足分の追加実験を行いながら、研究成果をまとめた。

4. 研究成果

ヌードマウスの背部皮下組織に移植した OSCC 細胞に対し、コントロール IgG 投与群とトシリズマブ投与群に分けて放射線 (X 線) 照射を行い、抗腫瘍効果や照射領域に生じる皮膚炎の程度を比較したところ、トシリズマブ投与群の抗腫瘍効果が有意に高く、放射線性皮膚炎の程度が軽度であった。さらに、残存腫瘍細胞におけるリン酸化 Nrf2 の発現はトシリズマブ投与群において明らかに低下していた。

口腔癌細胞移植マウスにおけるトシリズマブと放射線の併用効果





PDX モデルにおいても、 と同様の結果が得られた。

放射線照射後の残存腫瘍では、多くの細胞の核でリン酸化 Nrf2 の発現がみられ、IL-6、Mn-SOD の発現が亢進していた。さらに、CD163 陽性の腫瘍関連マクロファージの数は、トシリズマブ投与群において有意に減少していた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sakata Junki, Hirose Akiyuki, Yoshida Ryoji, Matsuoka Yuichiro, Kawahara Kenta, Arita Hidetaka, Nakashima Hikaru, Yamamoto Tatsuro, Nagata Masashi, Kawaguchi Sho, Gohara Shunsuke, Nagao Yuka, Yamana Keisuke, Toya Ryo, Murakami Ryuji, Kuwahara Yoshikazu, Fukumoto Manabu, Nakayama Hideki	4. 巻 12
2. 論文標題 Enhanced Expression of IGFBP-3 Reduces Radiosensitivity and Is Associated with Poor Prognosis in Oral Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 494 ~ 494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12020494	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 Tsuruta M, Ueda S, Yew PY, Fukuda I, Yoshimura S, Kishi H, Hamana H, Yatsuda J, Irie A, Senjyu S, Yuba E, Kamba T, Eto M, Nakayama H, and Nishimura Y.	4. 巻 7
2. 論文標題 Bladder cancer-associated cancer-testis antigen-derived long peptides encompassing both CTL and promiscuous HLA class II-restricted Th cell epitopes induced CD4+ T cells expressing converged T-cell receptor genes in vitro.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 OncoImmunology	6. 最初と最後の頁 e1415687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/2162402X.2017.1415687.	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 akata J, Yamana K, Yoshida R, Matsuoka Y, Kawahara K, Arita H, Nakashima H, Nagata M, Hirose A, Kawaguchi S, Gohara S, Nagao Y, Hiraki A, Shinohara M, Toya R, Murakami R, Nakayama H.	4. 巻 76
2. 論文標題 Tumor budding as a novel predictor of occult metastasis in cT2N0 tongue squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hum Pathol.	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2017.12.021.	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 Shinriki S, Jono H, Maeshiro M, Nakamura T, Guo J, Li JD, Ueda M, Yoshida R, Shinohara M, Nakayama H, Matsui H, Ando Y.	4. 巻 244
2. 論文標題 Loss of CYLD promotes cell invasion via ALK5 stabilization in oral squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Pathol.	6. 最初と最後の頁 367-79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/path.5019.	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 Hirata K, Nakaura T, Okuaki T, Kidoh M, Oda S, Utsunomiya D, Namimoto T, Kitajima M, Nakayama H, Yamashita Y.	4. 巻 97
2. 論文標題 Comparison of the image quality of turbo spin echo- and echo-planar diffusion-weighted images of the oral cavity.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medicine (Baltimore)	6. 最初と最後の頁 e0447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.0000000000010447.	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 Murakami R, Shiraishi S, Yoshida R, Sakata J, Yamana K, Hirose A, Uchiyama Y, Nakayama H, Yamashita Y.	4. 巻 pii: S1076-6332
2. 論文標題 Reliability of MRI-derived depth of invasion of oral tongue cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Academic Radiology	6. 最初と最後の頁 30423-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.acra.2018.08.021.	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 Segami N, Ogi H, Nakayama H, Nojima T.	4. 巻 4
2. 論文標題 Giant cell reparative granuloma of the mandibular condyle: A rare presentation and literature review	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oral and Maxillofacial Surgery Cases	6. 最初と最後の頁 130-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omsc.2018.08.003	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 Yoneda M, Imamura R, Nitta H, Taniguchi K, Saito F, Kikuchi K, Ogi H, Tanaka T, Katabuchi H, Nakayama H, Imamura T.	4. 巻 17
2. 論文標題 Enhancement of cancer invasion and growth via the C5a-C5a receptor system: Implications for cancer promotion by autoimmune diseases and association with cervical cancer invasion.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncol Lett.	6. 最初と最後の頁 913-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.9715.	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 Nakashima H, Yoshida R, Hirose A, Kawahara K, Sakata J, Arita H, Yamamoto T, Toya R, Murakami R, Hiraki A, Shinohara M, Ito T, Kuwahara Y, Nakayama H.	4. 巻 41
2. 論文標題 Circulating miRNA-1290 as a potential biomarker for response to chemoradiotherapy and prognosis of patients with advanced oral squamous cell carcinoma: A single-center retrospective study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tumour Biol.	6. 最初と最後の頁 1.01043E+14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1010428319826853.	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 Sakata S, Matsuoka Y, Kawahara K, Kakiuchi Y, Takaki A, Hirose A, Yoshida R, Saeki S, Fujii K, Nakayama H.	4. 巻 56
2. 論文標題 Severe interstitial pneumonia associated with anti-PD-1 immune checkpoint antibody after talc slurry pleurodesis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Respir Investig.	6. 最初と最後の頁 195-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2017.11.006.	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 Nagata, M, Kusafuka K, Yoshida R, Kawahara K, Nakagawa Y, Nakamoto M, Shinohara M, Nakayama H.	4. 巻 30
2. 論文標題 Mucinous adenocarcinoma with signet ring cell features of the sublingual gland: A case report with an immunohistochemical analysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 252-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2017.12.008	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5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 松岡祐一郎
2. 発表標題 IL-6シグナル阻害剤トリシズマブは口腔扁平上皮癌の放射線感受性を増感する
3. 学会等名 日本口腔外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有田 英生, 吉田 遼司, 松岡 祐一郎, 廣末 晃之, 永田 将士, 川原 健太, 坂田 純基, 中嶋 光, 川口 翔, 郷原 俊輔, 永尾 優果, 山名 啓介, 中山 秀樹
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌におけるトシリズマブの放射線感受性効果の検討(Investigation of the effect of tocilizumab on radiosensitivity in oral squamous cell carcinoma)
3. 学会等名 日本癌学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山名 啓介, 吉田 遼司, 坂田 純基, 松岡 祐一郎, 川原 健太, 有田 英生, 中嶋 光, 廣末 晃之, 川口 翔, 郷原 俊輔, 永尾 優果, 中山 秀樹
2. 発表標題 IL-6はマウス由来の口腔扁平上皮癌細胞株において、放射線抵抗性に関与する(Interleukin-6 confers radioresistance phenotype on Sq-1979 cells: mouse-derived oral squamous cell carcinoma cell line)
3. 学会等名 日本癌学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松岡 祐一郎, 吉田 遼司, 廣末 晃之, 永田 将士, 川原 健太, 坂田 純基, 有田 英生, 中嶋 光, 平木 昭光, 篠原 正徳, 中山 秀樹
2. 発表標題 抗酸化ストレス調節因子Nrf2は口腔扁平上皮癌の放射線耐性を制御する(Nrf2, anti-oxidative stress-regulatory factor, controls resistance to radiation in oral squamous cell carcinoma)(英語)
3. 学会等名 日本癌学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 有田 英生, 吉田 遼司, 松岡 祐一郎, 廣末 晃之, 永田 将士, 川原 健太, 中嶋 光, 坂田 純基, 郷原 俊輔, 永尾 優果, 川口 翔, 山名 啓介, 中山 秀樹
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌におけるIL-6、IL-6Rシグナリングによる放射線感受性効果の有用性
3. 学会等名 日本口腔科学会
4. 発表年 2018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
研究協力者	吉田 遼司 (Yoshida Ryoji) (10632458)	熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授 (17401)	
研究協力者	廣末 晃之 (Hirosue Akiyuki) (00638182)	熊本大学・医学部附属病院・助教 (17401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------