

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09098

研究課題名(和文)骨軟部腫瘍に対する免疫治療の開発

研究課題名(英文)Immunotherapy for bone and soft tissue tumors

研究代表者

生越 章(Ogose, Akira)

新潟大学・医歯学総合病院・特任教授

研究者番号：80323963

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：骨軟部肉腫で発生頻度の高い、脂肪肉腫について免疫環境の解析を行った。その結果同じ脂肪肉腫であってもその組織亜型によって免疫細胞の動態が大きく異なることを明らかにした。すなわち粘液型脂肪肉腫ではそもそもHLA class Iの発現が著しく低下していること、腫瘍内マクロファージは予後悪化に関連していること、PDL-1の発現はほとんどみられないことである。一方で脱分化型脂肪肉腫では逆にマクロファージは予後良好に寄与している可能性がある。HLA class Iの発現は脱分化型脂肪肉腫や多形型脂肪肉腫では維持されているおり、一部の症例ではPDL-1発現が確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多形型脂肪肉腫や脱分化型脂肪肉腫ではHLA-1の発現がある程度維持され、PDL-1の発現もあるためニボルマブのような薬剤の有効性に期待が持たれる、しかし粘液型脂肪肉腫ではHLA-1の発現が著しく低下しているため現行の免疫チェックポイント阻害剤単独使用では効果が期待できないことの基礎的証明を果たした。Human leukocyte antigen I is significantly downregulated in patients with myxoid liposarcomas Cancer Immunology Immunotherapy に報告した。

研究成果の概要(英文)：We have demonstrated that myxoid liposarcoma (MLPS) have a distinct tumor immune microenvironment from other liposarcoma subtypes. While the overall number of infiltrating TILs and macrophages in MLPS patients were significantly less than in patients with other liposarcomas, those with high macrophage numbers were shown to have poor outcome. In addition, loss or down regulation of HLA class I was frequently found in patients with MLPS. Furthermore, no patients with MLPS were positive for PD-L1, whereas about one quarter of patients with other liposarcomas were positive. Overall, the tumor immune microenvironment of the translocation-associated MLPS is markedly different from other liposarcomas suggesting that current approaches to cancer immunotherapies consisting of immunostimulatory and immunomodulatory approaches may not be as effective in MLPS compared to other subtypes of LPS.

研究分野：整形外科学分野

キーワード：肉腫 免疫環境 脂肪肉腫 免疫治療

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

骨軟部腫瘍においては、免疫環境の解析は十分なされておらず、癌腫において近年画期的な進歩をみせている免疫治療の効果の報告は乏しい。根治的な外科手術後に再発転移を来した症例に対しては十分な治療法がない現状であり新規治療法の確立が望まれている。

### 2. 研究の目的

骨軟部腫瘍における新しい免疫治療の開発を目的に肉腫の免疫環境を明らかにすることを本研究では目指した。

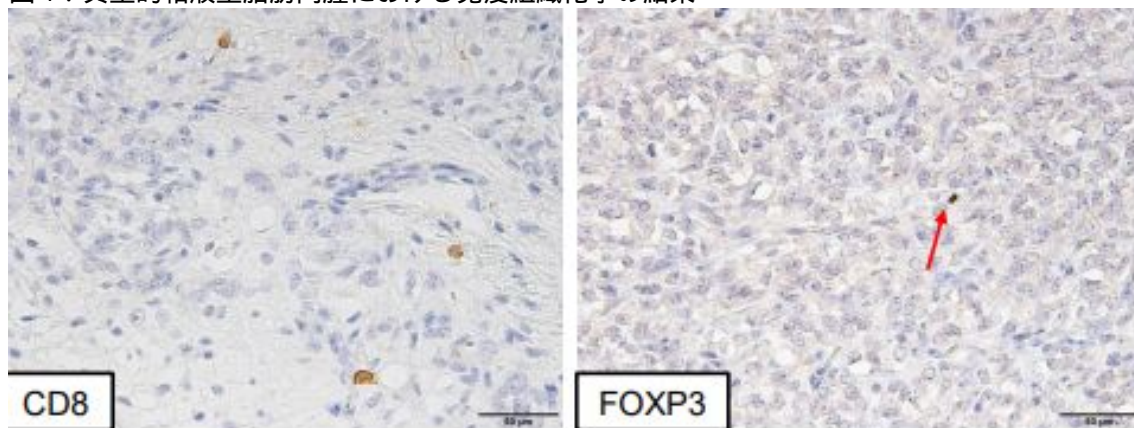
### 3. 研究の方法

軟部肉腫の中で頻度の高い脂肪肉腫(粘液型脂肪肉腫、脱分化型脂肪肉腫、多形性脂肪肉腫)について各組織型における免疫細胞の環境を主に免疫組織化学を用いて解析し、長期的な予後との関係について研究した

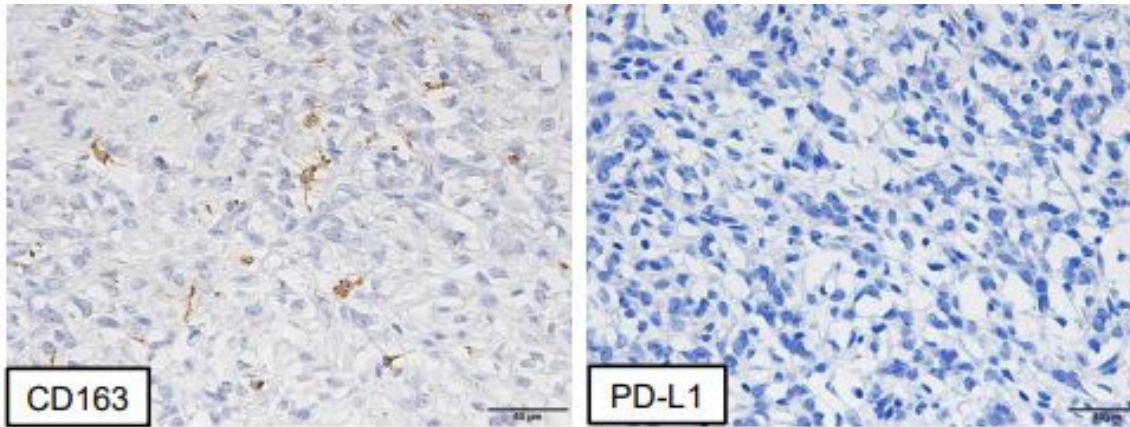
### 4. 研究成果

合計 70 の脂肪肉腫、粘液型脂肪肉腫 (n = 45)、脱分化型脂肪肉腫 (n = 17)、および多形性脂肪肉腫 (n = 8) について解析した。腫瘍浸潤リンパ球 (CD4 +、CD8 +、FOXP3 +リンパ球) の存在、CD163 +マクロファージと HLA クラス I および PD-L1 の発現は免疫組織化学によって評価した。リンパ球浸潤用マクロファージ浸潤は、脱分化型脂肪肉腫および多形性脂肪肉腫の患者では粘液型脂肪肉腫より有意に多かった。マクロファージ数が多い粘液型脂肪肉腫患者は無増悪生存期間が悪化し、マクロファージ数が多い脱分化型脂肪肉腫患者は、良好な予後の傾向があった。HLA クラス I の発現は、45 例中 35 例 (77.8%) の粘液型脂肪肉腫腫瘍で陰性であった。一方、すべての脱分化型脂肪肉腫および多形性脂肪肉腫腫瘍は、HLA クラス I を発現していた。HLA クラス I の発現が高い粘液型脂肪肉腫患者は、無増悪生存期間が有意に不良であったが、HLA クラス I の発現が高い脱分化型脂肪肉腫患者は、良好な転帰を示す傾向があった。4 / 17 の (23.5%) 脱分化型脂肪肉腫、2 / 8 (25%) の多形性脂肪肉腫に PD-L1 の発現がみられた。これらの結果は、他と悪性腫瘍と比較して粘液型脂肪肉腫のユニークな免疫微小環境を示しており、脂肪肉腫の免疫療法のアプローチはサブタイプに基づくべきであることを示唆している。

図 1 : 典型的粘液型脂肪肉腫における免疫組織化学の結果

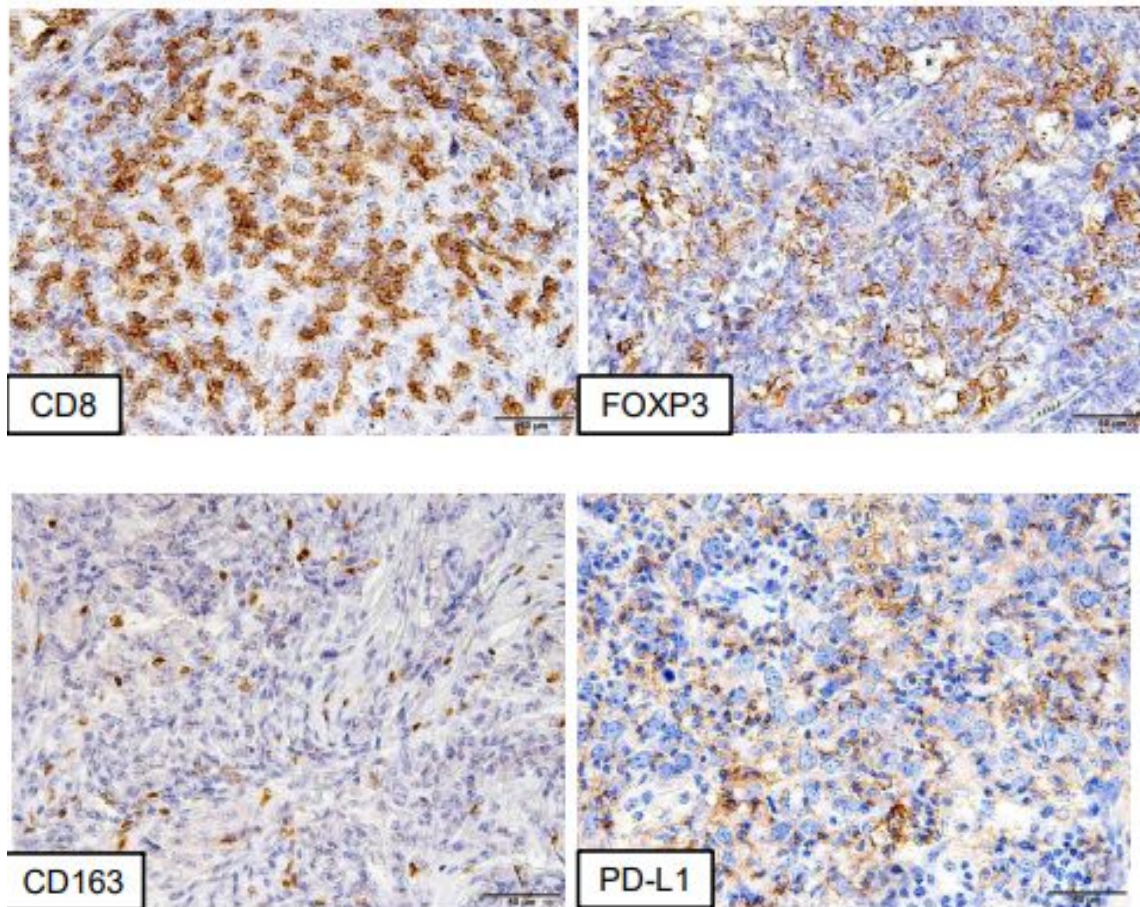






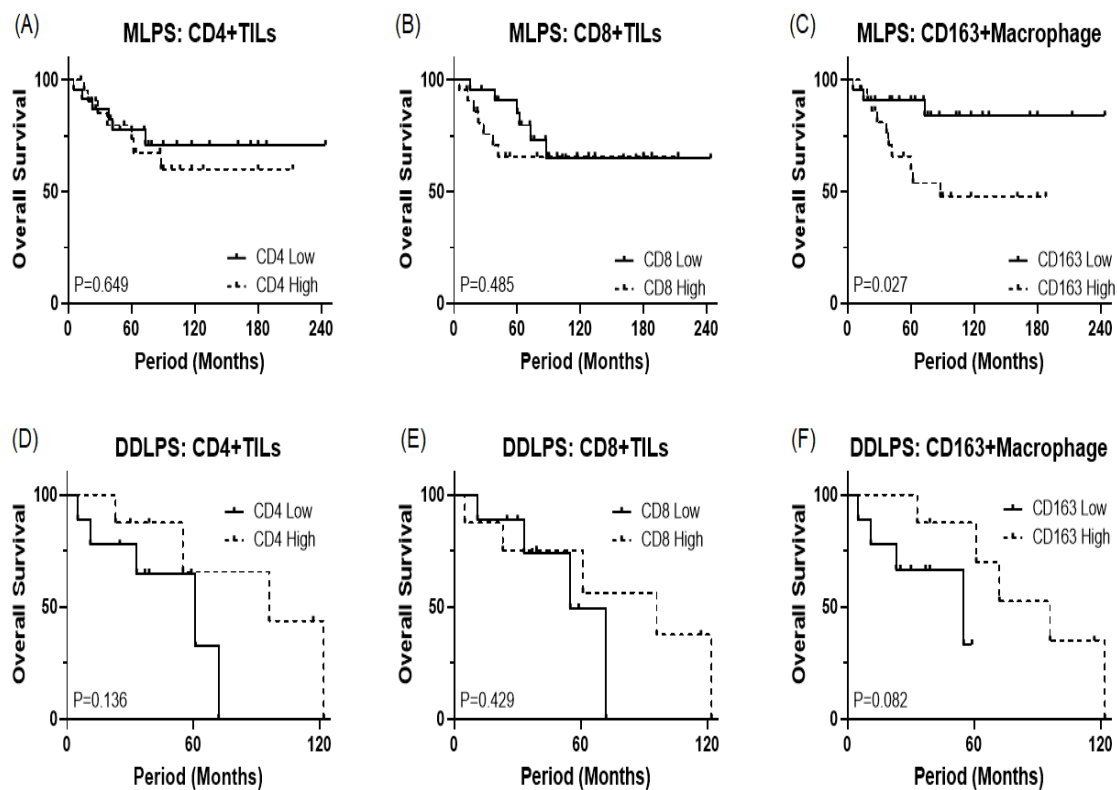
CD8 陽性のリンパ球の浸潤はほとんどみられず、PD-L1 陽性細胞も欠如している。HLA クラス 1 の発現も著名に低下しており、このような症例に対しては現行の免疫チェックポイント阻害剤の効果は期待できないことが予想される。前述のように多くの粘液型脂肪肉腫ではこのような免疫環境を呈しており CD8 陽性細胞の浸潤が少ない症例が多かった。CD163 陽性のマクロファージが腫瘍内に散見されるが、このタイプの腫瘍においてはマクロファージ浸潤が多いものほど予後が不良になる傾向がみられるため、今後マクロファージをターゲットにした免疫治療の可能性のあるものと考えている。

図 2：未分化多形肉腫における免疫組織化学の結果



CD8 陽性リンパ球の著大な浸潤がみられ PD-L1 陽性細胞も散見される。このような症例においては現行の免疫チェックポイント阻害剤の効果も期待される。

図 3： 各種脂肪肉腫における免疫細胞の浸潤と予後の関係



MLPS 粘液型脂肪肉腫

DDLPS 脱分化脂肪肉腫

粘液型脂肪肉腫においては CD163 マクロファージ浸潤が高い症例では予後が不良である。

このように同じ脂肪肉腫内でも組織型ごとに免疫環境は大きな差異を示しているため、すべての組織型に共通して有効な免疫治療の開発は困難が予想される。すなわち組織型ごとさらには症例ごとに対応させた免疫治療の開発が望まれる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 Oike Naoki, Kawashima Hiroyuki, Ogose Akira, Hotta Tetsuo, Hatano Hiroshi, Ariizumi Takashi, Sasaki Taro, Yamagishi Tetsuro, Umezumi Hajime, Endo Naoto	4. 巻 109
2. 論文標題 Prognostic impact of the tumor immune microenvironment in synovial sarcoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3043 ~ 3054
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.13769	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Oike N, Kawashima H, Ogose A et al
2. 発表標題 Clinical Significance of Tumor Immune Microenvironment in Soft tissue sarcoma
3. 学会等名 AACR（国際学会）
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------