

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19591491

研究課題名（和文） T 細胞不活化制御による新規癌治療法の臨床導入を目的とした
発展的研究

研究課題名（英文） Targeting T cell negative pathway as a novel anticancer therapy

研究代表者

庄 雅之 (MASAYUKI SHO)

奈良県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：50364063

研究成果の概要：

in vivo マウス腫瘍実験系において、T 細胞 Negative Pathway である PD-1 や CTLA-4 の阻害により、有意な抗腫瘍効果を見いだした。特に PD-1/CTLA-4 経路同時阻害により、極めて強力な抗腫瘍効果を誘導する事を確認した。さらに組織学的検討にて肝臓、小腸等に明らかな自己免疫様の異常はみられず、マウスに体重減少等もみられなかったことから、治療の安全性も確認された。さらに B7-H3 抗体による治療を行ったところ、有意な抗腫瘍効果を認めた。また PD-1 阻害、B7-H3 阻害と化学療法との併用効果について検討し、相乗効果を認め、今後の臨床応用の可能性示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：外科総論

1. 研究開始当初の背景

T 細胞の活性化を抑制する B7/CTLA-4 経路や PD-L/PD-1 経路は、免疫応答の終息、恒常性の維持、過剰免疫の抑制などの生体にとって極めて重要な機能を有している。特に PD-L/PD-1 経路は、最近になって、腫瘍細胞上あるいは担癌状態における抗原細胞上の

増強した PD-L の発現が、腫瘍抗原を認識する T 細胞上の PD-1 分子との負の制御によって、T 細胞をアポトーシスに陥らせ、腫瘍の宿主免疫を回避する機序の一つとして機能している可能性が基礎的研究によって新たに報告された。しかし、それらの臨床における関与や意義については、十分に解明されていない。我々は、難治性消化器癌の代表であ

る膵癌および食道癌での臨床病理免疫学的検討から、PD-L/PD-1 経路が有意な臨床的意義をもつ事を明らかとしてきた。すなわち、腫瘍の PD-L 発現と腫瘍内浸潤 T 細胞との間に有意な負の相関がみられ、PD-L 発現が独立予後因子であることを報告してきた。他の癌腫での臨床研究においても、この経路が有意な関与をなしていることが報告され、多くの癌腫に共通する普遍的な事象である可能性が示唆され、今後の臨床応用が期待される。

2. 研究の目的

多くの悪性腫瘍の中でも予後が極めて不良である膵癌や食道癌などの難治性消化器癌を対象疾患として、これまでの研究成果をさらに応用・発展させ、新規癌治療法としての有用性を検証し、臨床導入の早期実現を本研究の目的とする。(1) B7/CTLA-4, PD-L/PD-1 同時阻害による相乗効果の検討。(2) PD-1 阻害と他の癌治療法との併用効果についての検討および機序の解析。以上の検討から、次世代の癌治療法としての臨床上的有用性を明らかとすることができるものと考え。

3. 研究の方法

(1) PD-1 阻害による抗腫瘍効果の機序の解析
マウス膵癌株 PAN02 を用いた in vivo 実験系において、抗 PD-1 阻害抗体の投与によって、有意な抗腫瘍効果が得られることを検討する。ELISPOT, CTL, FACS および免疫染色等の種々の免疫学的手法を用いて、PD-1 阻害により、腫瘍抗原応答性 T 細胞の機能の上昇がみられることを確認する。同時に治療関連性の副作用につき、自己免疫様疾患の発症や臓器障害がないか、自己抗体の測定や組織学的に慎重に解析する。

(2) PD-L/PD-1 と B7/CTLA-4 同時阻害の相乗効果についての検討および機序の解析

抗 CTLA-4 抗体および抗 PD-1 抗体の併用投与が相乗効果を発揮し、極めて強力な抗腫瘍効果を in vivo において誘導する事を検討する。癌モデルを用いた実験データの再現性の確認と機序の解析を行い、臨床上的有用性を検討する。各々の経路を同時に阻害する事で、より効率的で、かつ副作用の発生を少なくし得る可能性があるものと考え。

(3) PD-1 阻害と既存化学療法との併用効果についての検討

PD-1 阻害と現在臨床で使用されている化

学療法剤 (Gemcitabine など) との併用効果について、臨床を想定した in vivo の治療実験を行う。

4. 研究成果

(1) マウス結腸癌株 CT26 を用いた in vivo 実験系において、抗マウス PD-1 阻害抗体投与により、肝転移は有意に抑制された。また CD4 および CD8 depleting 抗体投与により、この抗腫瘍効果が CD8 陽性 T 細胞依存性であることが判明した。したがって、PD-L/PD-1 経路が癌転移にも重要な関与を果たしていることが示唆された。さらに抗マウス CTLA-4 阻害抗体による B7/CTLA-4 経路との同時阻害により、肝転移抑制に対して相乗効果がみられることが明らかとなった。さらにこの両者の抗体の併用は、確立した皮下腫瘍に対しても腫瘍の退縮をもたらした。腫瘍内では、抗体治療の後に、出血、細胞浸潤、壊死等がみられ、また Real-time PCR により、腫瘍局所の IFN-gamma, Perforin, Granzyme B 等の発現の上昇も確認された。したがって、PD-1/CTLA-4 同時阻害により、腫瘍内への細胞浸潤促進、局所免疫上昇等をもたらす、極めて強力な抗腫瘍効果を in vivo において誘導する事を確認した。さらに組織学的検討にて肝臓、小腸等に明らかな自己免疫様の異常はみられず、マウスに体重減少等もみられなかったことから、治療の安全性も確認された。

(2) さらに新規 Negative pathway の一つとしての B7-H3 経路に着目して、B7-H3 抗体による治療を行ったところ、有意な抗腫瘍効果を認めた。

(3) PD-1 阻害, B7-H3 阻害と化学療法 (Gemcitabine) との併用効果について検討し、相乗効果を認め、今後の臨床応用の可能性示唆された。

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 3 件)

1. 庄 雅之, 野見武男, 赤堀宇広, 中村信治, 山戸一郎, 中島祥介. 癌転移機構における T 細胞 Negative Pathway の関与と新たな治療戦略. 癌の臨床 2008 ; 54(3):175-180

2. 庄 雅之, 野見武男, 赤堀宇広, 中村信治, 山戸一郎, 中島祥介. 消化器癌における T 細胞 negative pathway の意義と新たな治療戦略. Biotherapy 2008 ; 22 (2) :105-110
3. Nomi T, Sho M, Akahori T, Hamada K, Kubo A, Kanehiro H, Nakamura S, Enomoto K, Yagita H, Azuma M, Nakajima Y. Clinical Significance and Therapeutic Potential of Programmed Death-1 Ligand/Programmed Death-1 Pathway in Human Pancreatic Cancer. 2007; Clin Cancer Res 2007 13(7):2151-7.

[学会発表] (計 3 件)

1. Masayuki Sho, Takeo Nomi, Takahiro Akahori, Ichiro Yamato, Hiromichi Kanehiro, Miyuki Azuma, Hisaya Akiba, Hideo Yagita, Yoshiyuki Nakajima. New insights into targeting T cell negative pathway in tumor immunity. AACR 2008 annual meeting. 2008.4.15. San Diego, USA.
2. Masayuki Sho, Takeo Nomi, Takahiro Akahori, Hiromichi Kanehiro, Miyuki Azuma, Hideo Yagita, Yoshiyuki Nakajima. Targeting T cell negative pathway induces powerful and long-lasting antitumor effect in vivo. AACR 2007 annual meeting. 2007.4.15. San Diego, USA.
3. Masayuki Sho, Takeo Nomi, Takahiro Akahori, Hiromichi Kanehiro, Miyuki Azuma, Hideo Yagita, Yoshiyuki Nakajima. Significance of T cell negative regulatory pathway in human gastrointestinal cancer. 第 66 回日本癌学会学術集会. 2007.10.3-5. 横浜

6. 研究組織

(1) 研究代表者

庄 雅之 (MASAYUKI SHO)
奈良県立医科大学・医学部・講師
研究者番号 : 50364063

(2) 研究分担者

赤堀 宇広
医学部付属病院・研究員
研究者番号 : 10423922

(3) 連携研究者

なし