

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07432

研究課題名(和文) 甲状腺未分化癌の新しい腫瘍免疫メカニズム

研究課題名(英文) Novel mechanism of tumor immunology in anaplastic thyroid carcinoma

研究代表者

中澤 匡男 (Tadao, Nakazawa)

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：10345704

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：甲状腺未分化癌において新規の免疫チェックポイント受容体蛋白 TIGIT (T-cell immunoreceptor with immunoglobulin and tyrosine-based inhibitory motif domains) の発現を免疫組織化学法を用いて検討した。比較対照として腺腫様甲状腺腫、濾胞腺腫、乳頭癌、濾胞癌、低分化癌を比較対照とした。また、C細胞由来の髄様癌を少数例検討した。結果、未分化癌症例の 54.8%、低分化癌の 25.0%、髄様癌の 80.0% に TIGIT 陽性像がみられた。また、TIGIT 陽性の未分化癌細胞の形態は多形性/巨細胞型に現局していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

TIGITは新規の免疫チェックポイントである。PD-1、CTLA-4と同様、腫瘍免疫に対して抑制的に作用するが、これらのチェックポイント分子と比較すると検討が十分ではない。甲状腺癌では報告例がわずかで、とくに未分化癌では RT-PCR法による mRNA の報告が1編のみである。今回31例の未分化癌でのTIGIT蛋白の発現を免疫組織化学法を用いて検討した。その結果、分化癌では陰性であったのに対し、約半数の未分化癌、低分化癌の1/4に発現が認められた。また、興味深いことにC細胞由来の髄様癌5例中4例が陽性であった。新たな甲状腺癌に対する腫瘍免疫の pilot study となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We examined a novel immune checkpoint receptor, T-cell immunoreceptor with immunoglobulin and tyrosine-based inhibitory motif domains (TIGIT), in variable thyroid lesions: adenomatous goiter, follicular adenoma, and thyroid carcinoma (TC) using immunohistochemistry (IHC). Our IHC results showed that TIGIT expression was detected in four of five medullary thyroid carcinoma (MTCs) (80.0%), 17 of 31 anaplastic thyroid carcinoma (ATCs) (54.8%) and in 3 of 12 poorly differentiated thyroid carcinoma (PDTCs) (25.0%), while negative in AG, FTA, PTC, and FTC. Intriguingly, TIGIT positivity was limited to ATC cells showing pleomorphic/giant cell features were with variable staining intensity. Intra-tumoral immune cell was inclined to be enriched in TIGIT-positive ATC. Neither the PTC nor FTC components expressed TIGIT in any composite ATCs. TIGIT expression in cancer cells may useful for a potential utility in MTC and a subset of high-grade TC, especially ATC therapy.

研究分野：人体病理学

キーワード：甲状腺未分化癌 免疫チェックポイント TIGIT

1. 研究開始当初の背景

甲状腺未分化癌は濾胞上皮由来の悪性腫瘍で、極めて予後不良な癌腫として広く知られている。これまでの様々な種類の治療が複合的に行われてきたが、有効なものはまだ見出せていない。未分化癌は一般的に腫瘍内に免疫細胞もしくは炎症性細胞を数多く含むことが病理組織学的な特徴の一つである。このことは腫瘍内で免疫チェックポイントによる免疫回避機構が作用しており、チェックポイント阻害が有効な治療となりうる。すでに未分化癌に対する初期の PD-1/PD-L1 の臨床試験が始まっており、将来的に腫瘍免疫が治療面でのブレイクスルーとなることが期待される。

2. 研究の目的

悪性度の高い甲状腺癌、とくに甲状腺未分化癌での新規の免疫チェックポイントの発現を検討する。未分化癌での PD-1/PD-L1 の発現はいくつかの報告でなされており、高発現が証明されている。今回我々は比較的新規の免疫チェックポイントである TIGIT (T-cell immunoreceptor with immunoglobulin and tyrosine-based inhibitory motif domains) に着目し、切除検体での発現を免疫組織化学的に検討した。

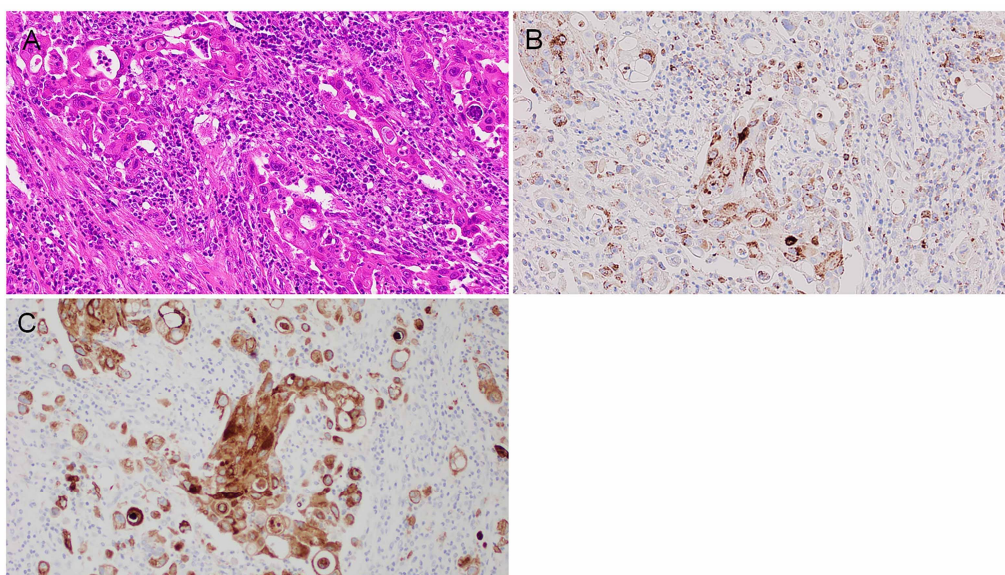
3. 研究の方法

材料は未分化癌 31 例、比較対照として腺腫様甲状腺腫 7 例、濾胞腺腫 13 例、濾胞癌 11 例、乳頭癌 26 例、低分化癌 12 例を検討した。また、C 細胞由来の髄様癌 5 例の検討も行った。方法はホルマリン固定パラフィン包埋組織に対して免疫組織化学法を行った。一次抗体は市販の抗 TIGIT 抗体(抗ウサギモノクローナル抗体、abcam 社製)を用いた。2 次抗体反応の後、DAB にて発色させた。染色標本において陽性細胞の割合を半定量的に評価し、陽性細胞の形態、背景の免疫細胞、TMN 分類のステージもあわせて検討した。

4 . 研究成果

未分化癌症例の 54.8%、低分化癌の 25.0% の症例において腫瘍細胞の TIGIT の陽性像が得られた。陽性症例において陽性細胞の割合は未分化癌の方が低分化癌よりも高かった。一方、腺腫様甲状腺腫、濾胞腺腫、乳頭癌、濾胞癌では濾胞上皮もしくは腫瘍細胞はいずれも TIGIT 陰性であった。また、陽性を示す未分化癌細胞の形態は多形/巨細胞型の特徴を有していた。TIGIT 陽性の未分化癌は背景の免疫細胞がびまん性かつ密であり、かつステージが高い傾向が認められた。また、興味深いことに髄様癌 5 例中 4 例、80.0% に TIGIT 陽性であった。髄様癌、高悪性度甲状腺癌において、TIGIT をターゲットとする免疫治療展開が期待される。

(下図: 左上 HE 染色、左上 TIGIT、左下 AE1/AE3)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	望月 邦夫 (Mochizuki Kunio) (10377583)	山梨大学・大学院総合研究部・准教授 (13501)	
研究分担者	近藤 哲夫 (Kondo Tetsuo) (30334858)	山梨大学・大学院総合研究部・教授 (13501)	
研究分担者	大石 直輝 (Ohishi Naoki) (90623661)	山梨大学・大学院総合研究部・准教授 (13501)	

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