

令和 4 年 5 月 29 日現在

機関番号：17201

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K19166

研究課題名(和文) 間葉系幹細胞を応用した新規免疫学的口腔がん治療法の開発

研究課題名(英文) Development of a novel treatment for oral cancer using mesenchymal stem cells

研究代表者

合島 怜央奈 (Aijima, Reona)

佐賀大学・医学部・講師

研究者番号：30756143

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)：近年のがん治療は従来の手術療法、化学療法、放射線療法に加えて、免疫細胞の制御を応用した免疫療法が発展をとげている。間葉系幹細胞(mesenchymal stem cells; MSCs)は種々の免疫細胞の機能を調節し、優れた免疫調節能を発揮する。加えて、腫瘍集積性、低免疫原性の特徴を有しており、効率的かつ副作用の低い安全な治療が期待できる。本研究ではMSCsに強力かつ選択的な抗腫瘍性リガンドが発現し、サイトカイン刺激で高い発現誘導が可能であった。また、腫瘍免疫を賦活化するタンパク発現も確認された。以上より、MSCsは免疫応答を利用した新規の口腔がん治療の開発に繋がる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔がんの中には外科的切除が困難で、薬物療法や放射線照射に抵抗性を示すものが存在する。本研究によりMSCには口腔がんに対して直接的、また間接的な抗腫瘍効果を有する可能性が示唆された。幹細胞による免疫学的抗腫瘍効果という新しい視点に立った本研究は、免疫療法の新しい道筋をもたらす基礎的研究となりうる。

研究成果の概要(英文)：In recent years, anticancer treatment has been developed not only by surgical resection, chemotherapy, and radiation therapy, but also immunotherapy that applies the control of immune cells. Mesenchymal stem cells (MSCs) regulate the functions of various immune cells and exert excellent immunomodulatory ability. In addition, it has the characteristics of tumor accumulation and low immunogenicity, and so efficient and safe treatment with few side effects can be expected. In this study, we showed strong and selective antitumor ligands were expressed in MSCs. Additionally, antitumor ligands expression in MSCs could be induced at a high rate by cytokine stimulation. Furthermore, protein expression that activates tumor immunity was also confirmed. These results suggest that MSCs may lead to the development of new oral cancer treatments that utilize immune responses.

研究分野：外科系歯学

キーワード：口腔がん 間葉系幹細胞 免疫療法

1. 研究開始当初の背景

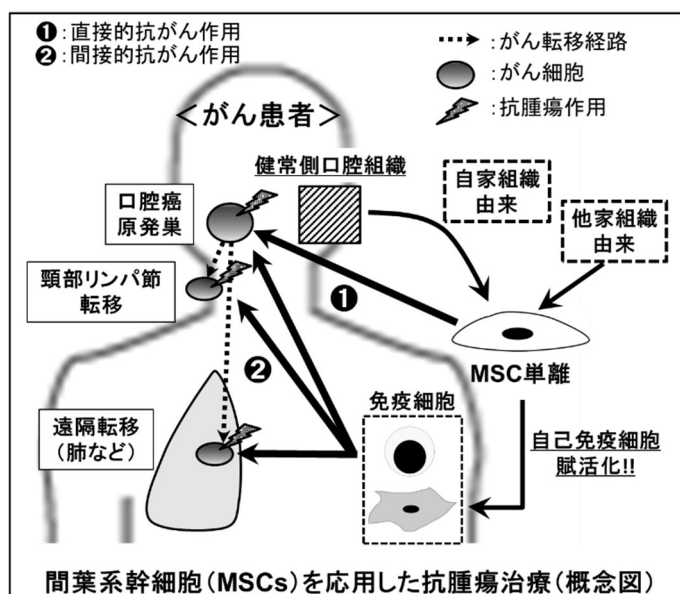
近年のがん治療は従来の「手術療法」「化学療法」「放射線療法」に加えて、免疫細胞の制御を応用した「免疫療法」が目覚ましい発展をとげている。がんの形成・進展には、がん細胞のみならず、免疫細胞・間質細胞など周囲の微小環境が重要である。がん進行過程では、全身性あるいは局所的に免疫抑制環境となり、がん細胞が免疫細胞より逃避している。間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cells; MSCs) は種々の免疫細胞の機能を調節し、優れた免疫調節能を発揮する。骨髄や口腔組織由来の MSCs には自己免疫疾患や難治性疾患を含む全身の難病への治療応用の可能性があることが示されている (文献 1-3)。加えて、MSCs は腫瘍集積性を有しており、全身投与でも効率的かつ効果的な腫瘍局所・転移組織での高い治療効果が期待できる。また、免疫原性が低く、他家への安全な移植が行え、細胞治療として副作用の低い効率的な治療が期待できる。患者自身に内在する免疫細胞を活用し、がん抑制に対して抗腫瘍効果を備えた治療薬の開発は、極めて副作用が少なく、治療効果の高い新たながん治療戦略につながるのでは、という学術的問いを考えた。MSCs による内在性の免疫細胞の応答活性化は、腫瘍局所に留まらず、血管・リンパ管を經由した転移巣での抑制も期待できる。そこで、MSCs の優れた免疫調節能とがん組織の免疫抑制機構に着目し「MSCs を基盤とした新しい抗腫瘍治療の開発」の可能性を検証することとした。

2. 研究の目的

がんの免疫制御環境下では抗腫瘍効果として、以下の (1) がん細胞と (2) がん周囲微小環境が重要なターゲットとなる (概念図参照)。そこで、MSCs による抗腫瘍作用が (1) 腫瘍細胞の選択的な細胞死誘導 (直接的抗がん作用) と (2) 免疫応答の賦活化 (間接的抗がん作用) の両面を備えることを仮説とし、これを明らかにすることを目的とする。

(1) がん細胞に対する特異的な免疫応答の誘導・増強が、がん細胞死誘導による優れた抗腫瘍効果をもたらす。

(2) がん細胞が、全身性あるいは局所的 (がん原発組織、所属リンパ節) に免疫抑制環境を作り出しており、周囲微小環境の抑制された免疫応答を賦活化することで優れた抗腫瘍効果をもたらす。



3. 研究の方法

本研究ではヒト MSC を用いて以下の検証を行った。

- (1) TNF α 刺激による抗腫瘍性リガンド TRAIL (TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand) の発現誘導効果
- (2) TNF α 刺激した MSC における特異的 TRAIL 誘導シグナル分子の同定と機能解析
- (3) MSC による TRAIL を介した腫瘍細胞のアポトーシス誘導の解析
- (4) MSC 分泌因子による免疫応答活性化による抗腫瘍効果の解析

4. 研究成果

- (1) TNF α 刺激による抗腫瘍性リガンド TRAIL の発現誘導効果

MSCs には強力かつ選択的な抗腫瘍性リガンドである TRAIL (TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand) が発現すること、また TRAIL 発現が TNF- α 刺激により濃度および時間依存的に誘導されることを確認した。

- (2) TNF α 刺激誘導 MSC における特異的 TRAIL 誘導シグナル分子の同定と機能解析

TNF α 刺激時の MSC におけるシグナル分子を Western Blotting で解析したところ、ERK、AKT、NF- κ b、p38 のリン酸化が確認された。

- (3) MSC による TRAIL を介した腫瘍細胞のアポトーシス誘導の解析

in vitro にて MSC へ発現誘導可能な TRAIL 刺激を口腔がん細胞株へ行ったら、WST-8 assay にて腫瘍細胞が減少した。

- (4) MSC 分泌因子による免疫応答活性化による抗腫瘍効果の解析

生体でアポトーシスした細胞は、phosphatidylserine (PS) を細胞表面へ露出し、マクロファージが PS を認識し、速やかに貪食・分解される。所属リンパ節において、腫瘍死細胞のマクロファージ貪食を誘導し、CD8 陽性 T 細胞による腫瘍免疫を賦活化するタンパクが存在する。MSC におけるこの分泌タンパク発現を調べたところ、腫瘍死細胞へのマクロファージ誘導効果をもたらす分泌タンパクが発現していた。

本研究により MSC には口腔がんに対して直接的、また間接的な抗腫瘍効果を有する可能性が示唆された。幹細胞による免疫学的抗腫瘍効果という新しい視点に立った本研究は、免疫療法の新しい道筋をもたらす基礎的研究となりうる。MSC はドナーからの安全かつ簡易な細胞提供に加えて、自家細胞移植の選択も可能であり、これまで発想のない治療開発が期待できる。

<引用文献>

1. Immunomodulatory properties of stem cells from human exfoliated deciduous teeth. Yamaza T et al., Stem Cell Res. Ther., 15;1(1):5 2010
2. Transplantation of mesenchymal stem cells ameliorates secondary osteoporosis through interleukin-17-impaired functions of recipient bone marrow mesenchymal stem cells in MRL/lpr mice. Ma L et al., Stem Cell Res. Ther., 27;6(1):104 2015
3. Cryopreserved dental pulp tissues of exfoliated deciduous teeth is a feasible stem cell resource for regenerative medicine. Ma L et al., Plos One, 7(12):e51777 2012

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yamashita Yoshio, Shimohira Daiji, Aijima Reona, Mori Kesuke, Danjo Atsushi	4. 巻 78
2. 論文標題 Clinical Effect of Virtual Reality to Relieve Anxiety During Impacted Mandibular Third Molar Extraction Under Local Anesthesia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	6. 最初と最後の頁 545.e1 ~ 545.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.joms.2019.11.016	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 合島 怜央奈、隅 康二、香月 武、山下 佳雄	4. 巻 45
2. 論文標題 異なる裂型を呈する二卵性双生児の長期観察	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本口蓋裂学会雑誌	6. 最初と最後の頁 31 ~ 39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11224/cleftpalate.45.31	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 Aijima Reona, Danjo Atsushi, Yamashita Yoshio	4. 巻 46
2. 論文標題 Development of prosthetic devices for reduction of mechanical irritation that induces tongue cancers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Toukeibu Gan	6. 最初と最後の頁 378 ~ 384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5981/jjhnc.46.378	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 Yamashita Yoshio, Shimohira Daiji, Aijima Reona, Mori Kesuke, Danjo Atsushi	4. 巻 32
2. 論文標題 Clinical application of virtual reality to alleviate anxiety during oral surgery under local anesthesia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 441 ~ 444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2020.05.003	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 Hayashi Nobuya, Miyamaru Yukie, Aijima Reona, Yamashita Yoshio	4. 巻 47
2. 論文標題 Activation of p53-Mediated Apoptosis Pathway in HSC3 Cancer Cell Irradiated by Atmospheric DBD Oxygen Plasma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 IEEE Transactions on Plasma Science	6. 最初と最後の頁 1093 ~ 1099
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/TPS.2018.2867431	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 Kitsuki Tomoko, Yoshimoto Reiko U., Aijima Reona, Hatakeyama Junko, Cao Ai Lin, Zhang Jing Qi, Ohsaki Yasuyoshi, Mori Yoshihide, Kido Mizuho A.	4. 巻 55
2. 論文標題 Enhanced junctional epithelial permeability in TRPV4 deficient mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Periodontal Research	6. 最初と最後の頁 51 ~ 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jre.12685	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 Nakayama Yukishi, Yamashita Yoshio, Shimohira Daiji, Aijima Reona, Danjo Atsushi	4. 巻 31
2. 論文標題 A long-term clinical statistical analysis of machined-surface Br?nemark implants used in patients undergoing oral and maxillofacial surgery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 237 ~ 240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2019.01.001	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 Uchida Y., Aijima R., Danjo A., Yamashita Y., Shibata K., Kuraoka A.	4. 巻 48
2. 論文標題 Comparison of posterior alveolar canal location measured on computer tomography scan with cadaveric measurement of posterior superior alveolar foramen in Japanese samples	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	6. 最初と最後の頁 1122 ~ 1127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijom.2019.02.016	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 Aijima Reona, Mori Keisuke, Danjo Atsushi, Ohishi Mitsutoshi, Egashira Ryoko, Yamada Yuichi, Irie Hiroyuki, Oda Yoshinao, Aishima Shinichi, Yamashita Yoshio	4. 巻 47
2. 論文標題 A case of a malignant peripheral nerve sheath tumor on the cheek following trauma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Toukeibu Gan	6. 最初と最後の頁 388 ~ 394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5981/jjhnc.47.388	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 合島怜央奈、大橋順太郎、中山雪詩、山下佳雄	4. 巻 20
2. 論文標題 上顎部分切除後に顎義歯を応用したサージカルガイドプレートを用いてインプラント支持型顎義歯を作製した上下顎無歯顎患者の1例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本顎顔面インプラント学会雑誌	6. 最初と最後の頁 299 ~ 306
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6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 合島怜央奈, 森 啓輔, 檀上 敦, 山下佳雄
2. 発表標題 外傷を契機に発見された頬部悪性末梢神経鞘腫瘍の1例
3. 学会等名 第44回日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 合島怜央奈, 蒲原麻菜, 森 啓輔, 檀上 敦, 山下佳雄
2. 発表標題 口腔がんの腎転移と鑑別を要した 悪性リンパ腫の1例
3. 学会等名 第33回 日本口腔診断学会 第30回 日本口腔内科学会 第13回 日本口腔検査学会 合同学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 合島怜央奈, 蒲原麻菜, 森 啓輔, 檀上 敦, 山下佳雄
2. 発表標題 舌がん患者における慢性機械刺激の軽減を目的とした補綴装置の作製
3. 学会等名 第38回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 合島怜央奈, 檀上 敦, 山下佳雄
2. 発表標題 大気圧プラズマを用いた口腔がん治療法開発のために基礎研究
3. 学会等名 第43回日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 合島怜央奈, 森 啓輔, 下平大治, 檀上 敦, 山下佳雄
2. 発表標題 初診時に悪性化を示した爪病変を併発する口腔扁平苔癬の1例
3. 学会等名 第12回日本口腔検査学会, 第30回日本臨床口腔病理学会, 第29回日本口腔内科学会, 第32回日本口腔診断学会, 4学会合同学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 合島怜央奈, 蒲原麻菜, 森 啓輔, 檀上 敦, 山下佳雄
2. 発表標題 舌がん患者における慢性機械刺激の軽減を目的とした補綴装置の作製
3. 学会等名 第38回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

佐賀大学医学部歯科口腔外科学講座HP
<http://www.saga-u-oms.jp/>

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