

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K10157

研究課題名(和文) 口腔癌の免疫逃避機構の解除による新たな治療戦略に関する研究

研究課題名(英文) Development of novel therapy by targeting Immune escape mechanisms in oral cancer

研究代表者

今上 修一 (Imaue, Shuichi)

富山大学・学術研究部医学系・助教

研究者番号：80456392

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)：本研究は、口腔癌の免疫チェックポイント阻害薬(ICI)に対する治療抵抗機序の解明を目的とした。そこで口腔がん担がんモデルを用い、ICIの治療抵抗性に影響を与える因子の一つと考えられる骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC)を標的化し、詳細な機能解析を行った。MDSCはがんの進行に伴い、末梢血中や腫瘍局所で顕著に集積しており、T細胞免疫応答の減弱と関連していると推測された。またMDSCを標的化して、ゲムシタピンを用いた選択的な阻害実験を行ったところ、減弱したT細胞免疫応答が回復していた。以上から、MDSCを標的化することが、口腔がんにおけるICIの効果を最大化する有効な手段とな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

口腔癌は早期に周囲組織に進展する極めて浸潤性の高い悪性腫瘍で、治療は顎骨や咀嚼筋などの口腔周囲組織の広範切除が必要となることが多く、口腔機能が大きく損なわれる。そのため、患者のQOLの面から口腔の機能温存に資する新規治療法が求められている。免疫チェックポイント阻害薬は、口腔癌に対する有効な免疫治療薬として注目されているが、その臨床効果はまだまだ限定的であり、本薬剤に対する抵抗機序の解明が急がれる。本研究は、基礎的研究ではあるが、免疫チェックポイント阻害薬の抗腫瘍効果を最大限に発揮するための新規治療法の開発に繋がる可能性があり、その社会的、学術的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to elucidate the mechanism of therapeutic resistance of oral cancer to immune checkpoint inhibitors (ICIs). We targeted myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), which are thought to be one of the factors affecting ICI resistance, using an oral cancer model, and performed detailed functional analysis. MDSCs accumulated significantly in the peripheral blood and within the tumor as the cancer progressed, which was presumed to be associated with suppression of the T-cell immune response. Targeting MDSCs and selective inhibition experiments with gemcitabine restored suppressed T-cell immune responses. These findings suggest that targeting MDSCs may be an effective strategy to maximize the efficacy of ICI in oral cancer.

研究分野：口腔がん

キーワード：口腔がん 免疫抑制 骨髄由来免疫抑制性細胞 免疫チェックポイント阻害薬 治療標的化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

口腔癌は早期に周囲組織に進展する浸潤性の高い悪性腫瘍で、顎骨や咀嚼筋など重要臓器の切除が必要となることから、口腔機能が大きく損なわれる。そのため、口腔の機能温存に資する新規治療法が求められる。免疫チェックポイント阻害薬は、口腔癌に対する免疫治療薬として近年その臨床効果が示されている。しかし、いまだ効果は限定的で、本薬剤に対する抵抗機序の解明が急がれる。

2. 研究の目的

担癌宿主における骨髄由来細胞の増殖と免疫チェックポイント阻害による抗腫瘍効果との関連については、未だに不明な点が多い。研究者らは、この骨髄由来免疫抑制性細胞の集簇と機能が、免疫チェックポイント分子阻害の効果を減弱させるのではないかとの仮説を立てた。本研究の目的は、口腔癌における MDSC を詳細に機能解析、これらの細胞を標的化し、免疫チェックポイント阻害薬の効果を最大限に引き出す治療法の開発につなげる。

3. 研究の方法

MDSC の形質や機能の特性を考慮した標的化による選択的排除の検証。

NR-S1K 担癌マウスに各種薬剤を投与し、腫瘍組織、脾臓、リンパ節、末梢血における CD11b、Gr-1 陽性細胞についてコントロールと比較検証する。CD80、CD86、CD40、CD54、MHC 分子などの表面抗原の発現解析と ROS、NO、Arginase I、VEGF、MMP9、S100A などの発現レベルの解析を行う。

MDSC の選択的除去と宿主免疫応答に関する免疫学的解析。

担癌マウスの各種臓器より MDSC をソーティングで分離し、*in vitro* による機能解析によって、免疫抑制機能について評価する。また、各組織における免疫細胞の出現頻度を解析する。

MDSC の選択的排除と免疫チェックポイント分子阻害薬の併用効果の検証。上記 1、2 で、最も有効な治療薬を同定し、さらに免疫チェックポイント阻害薬である抗 PD-1 抗体との併用効果について検証実験を行う。口腔癌担癌宿主における MDSC の選択的除去と抗 PD-1 抗体による併用効果について、腫瘍の増殖、宿主の免疫細胞の出現頻度や表面分子の発現変化、機能解析を *in vitro* での解析や免疫組織学的な解析で評価する。

口腔癌マウスモデルを用いた CD11b、Gr-1 陽性細胞の標的化治療を検討する。これまで、化学療法剤であるゲムシタピン、ドセタキセル、5FU などは、MDSC に対する直接的な標的化が報告されている。また、申請者らのこれまでの先行研究でも、口腔癌担癌マウスにゲムシタピンが、宿主の CD11b、Gr-1 陽性細胞の割合が減少することが確認している。そこで、口腔癌担癌マウスに上記の各種薬剤や抗体を投与し、その効果を検証する。NR-S1K 担癌マウスに各種薬剤を投与し、腫瘍組織、脾臓、リンパ節、末梢血における CD11b、Gr-1 陽性細胞についてコントロールと比較検証する。具体的には、CD80、CD86、CD40、CD54、MHC 分子などの表面抗原の発現解析。ROS、NO、Arginase I、VEGF、MMP9、S100A などの発現レベルの解析。担癌マウスの各種臓器より MDSC をソーティングで分離し、*in vitro* による機能解析によって、免疫抑制機能について評価。各組織における免疫細胞の出現頻度を解析を行い、上記の解析で最も有効な治療薬を同定し、さらに免疫チェックポイント阻害薬である抗 PD-1 抗体との併用効果について検証実験を行う。

4. 研究成果

本研究では、すでにシンジェニックのマウス口腔癌モデルを用いた解析によって、担癌宿主における免疫抑制性細胞である骨髄由来抑制性細胞(Myeloid derived suppressor cell:以下 MDSC)が、腫瘍局所のみならず様々な臓器で増加し、担癌宿主における抗腫瘍免疫応答の抑制に強く影響していることが明らかとしてきた(図 1)。本研究では、さらに、口腔癌マウスの腫瘍組織で集簇する CD11b、Gr-1 陽性細胞が、免疫チェックポイント分子の一つである PD-L1 の発現増強により(図 2)、T 細胞に対する強い免疫抑制を誘導するが、一方で脾臓内における CD11b、Gr-1 陽性細胞は、T 細胞の増殖を促進する働きを有することを明らかとした(図 3)。すなわち、この骨髄由来の細胞集団は、口腔癌担癌宿主において極めて多様性のある細胞であり、その標的化は、効果的な抗腫瘍免疫応答の誘導の可能性を示していることから、担癌宿主で増加する末梢血中の好中球による免疫抑制との関連性を強く示唆する結果である。この CD11b、Gr-1 陽性細胞を効果的に標的化することが治療実験における検討事項である。

図 1

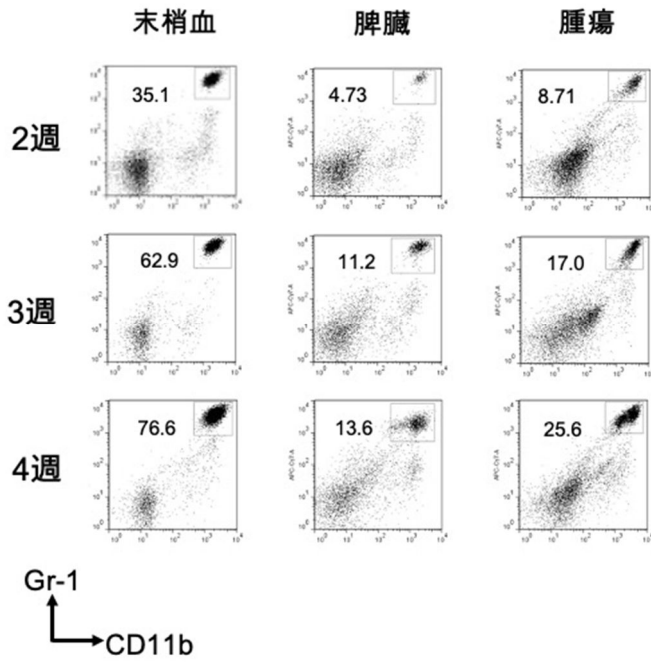


図 2

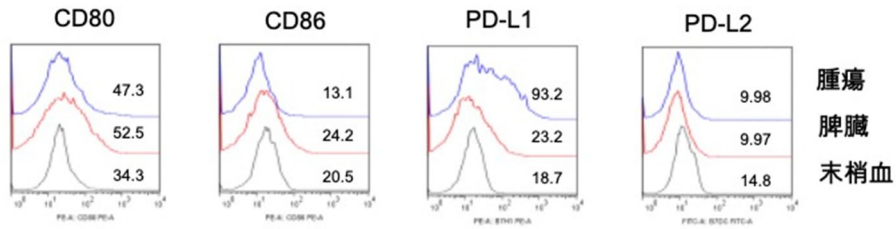
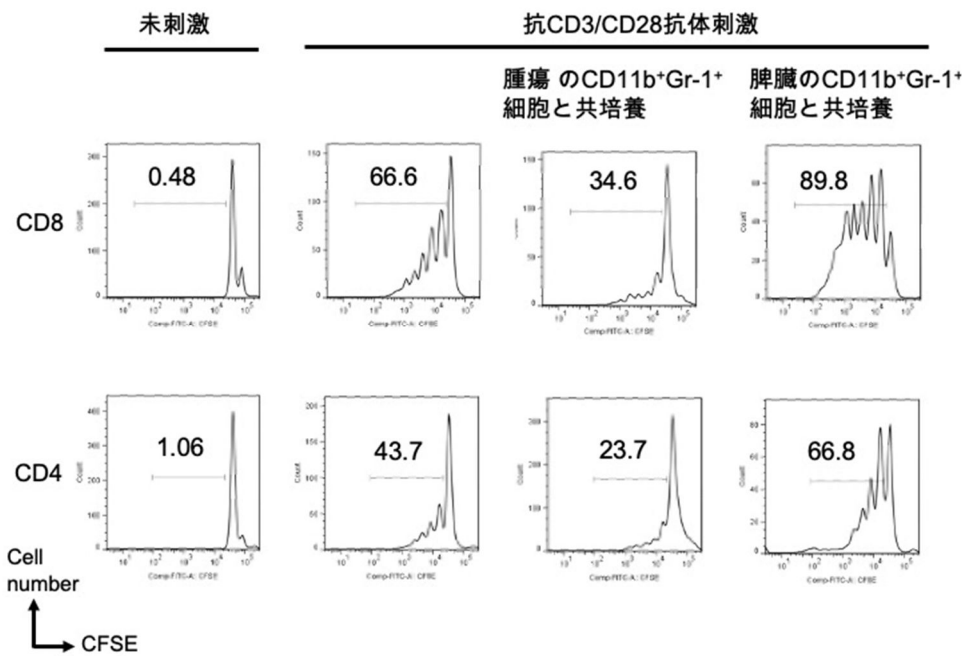


図 3



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Tachinami H, Tomihara K, Ikeda A, Sekido K, Sakurai K, Imaue S, Fujiwara K, Hayashi R, Noguchi M	4. 巻 48
2. 論文標題 Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) as a Predictive Indicator of the Response to Nivolumab in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gan To Kagaku Ryoho	6. 最初と最後の頁 1485-1490
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	野口 誠 (Noguchi Makoto) (50208328)	富山大学・学術研究部医学系・教授 (13201)	
研究分担者	富原 圭 (Tomihara Kei) (70404738)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	

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