

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：17102
研究種目：若手研究
研究期間：2020～2022
課題番号：20K17556
研究課題名（和文）肝炎治療薬プロパゲルマニウムの免疫賦活化を介した乳がんに対する抗腫瘍効果の解明

研究課題名（英文）Anti-tumour effects of the hepatitis drug propagermanium on breast cancer via immunostimulation.

研究代表者
安東 由貴（Ando, Yuki）

九州大学・大学病院・医員

研究者番号：50869568
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では治験で得た血液サンプル、腫瘍組織を用いて解析を行った。血液サンプルではマルチサイトカインケモカインを測定し、PG投与群で変化を認めるサイトカインを特定した。腫瘍組織でのRNAシーケンス解析ではPG投与群でCD8発現上昇を認め免疫組織化学染色でも確認した。乳癌細胞をマウスに移植しマウス実験で検証し、免疫組織化学染色で同様の結果が得られた。PGによる腫瘍組織での免疫賦活化メカニズムとして、PG投与群で変化を認めたサイトカインケモカインの影響でCD8陽性T細胞が活性化していると考えられたため今後検討していく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦において悪性腫瘍は3大死因の一つである。近年、ある疾患に有効な治療薬から、別の疾患に有効な薬効を見つげ出すドラッグリポジショニングが開発期間の短縮や医療費の抑制の点で注目されている。今回肝炎治療薬であるプロパゲルマニウムを乳がんに対する抗腫瘍効果およびメカニズムを検討した。今後乳がんでの臨床応用が期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, blood samples and tumour tissue from the clinical trial were analysed. Multi-cytokine chemokines were measured in blood samples and cytokines that showed changes in the PG-treated group were identified. RNA sequencing analysis of tumour tissue showed increased CD8 expression in the PG-treated group, which was also confirmed by immunohistochemical staining. Breast cancer cells were transplanted into mice and validated in mouse experiments, and similar results were obtained by immunohistochemical staining. The mechanism of immunostimulation by PG in tumour tissue is thought to be the activation of CD8-positive T cells under the influence of cytokine chemokines, which were found to change in the PG-treated group, and will be investigated in the future.

研究分野：乳腺外科

キーワード：乳がん ドラッグリポジショニング プロパゲルマニウム 免疫賦活化 CCL2

1. 研究開始当初の背景

(1) 転移抑制薬プロパゲルマニウム (PG) の同定と乳癌医師主導型治験及び進行胃癌を対象とした臨床試験

全身への“転移”は、死因の第一位である悪性腫瘍の直接的な原因であり、“転移”を制御することが生存率向上のために最重要な課題である。研究協力者の三森、増田らは、ユビキチンプロテアソーム系による特異的タンパク分解システムのユビキチンリガーゼである Fbxw7 が、間葉系細胞において単球系細胞遊走因子 CCL2 発現を制御することで“前転移ニッチ”形成に関連すること、さらに、Fbxw7 ノックアウトマウスに乳癌、肺癌細胞を移植すると肺転移が促進されること、及び PG の投与により CCL2/CCR2 経路が抑制されることで単球系細胞や線維芽細胞から構成される“前転移ニッチ”の形成が抑制され、肺転移が抑制されることを実験的に明らかにした (*J Clin Invest* 2015)。以上の研究結果に基づき AMED 助成 (H27-H29) を受け、新規転移抑制薬としての PG の臨床応用を目的として、がん研有明病院及び国立がんセンター東病院との多施設共同により、手術可能な乳癌患者に対する PG の安全性評価のための医師主導型治験 (UMIN000022494) を H28-H30 まで実施したところ、主要評価項目である用量制限毒性 (DLT) 発現はなく、乳癌患者への PG 投与の安全性が確認された (*Cancer Sci* 2020)。

一方で、共同研究者である兵庫医大にて数名の進行再発胃癌症例に対し PG 投与の臨床試験を行ったところ著明な転移巣の縮小と全生存期間の延長を認めた (*Anticancer Res* 2019)。

(2) 臨床試験の結果から導き出された PG の直接的抗腫瘍効果とその免疫賦活作用の可能性

進行胃癌症例に対する PG の直接的な抗腫瘍効果に関しては、動物実験で明らかとなった転移抑制作用では説明できない。PG は慢性 B 型肝炎治療薬として保険収載されているが、B 型肝炎感染細胞の排除のメカニズムとして自然免疫システムの活性化が示唆されている (*J Gastroenterol* 2003)。そこで乳癌の医師主導型治験のデータを免疫の観点から見直したところ、4 症例のみでの解析ではあるが、免疫能の評価として以前より注目されている好中球リンパ球比 (NLR) の PG 投与における低下を認め、PG 投与により免疫能が賦活化され腫瘍が縮小していることが予想される。

2. 研究の目的

本研究では、PG の直接的な抗腫瘍効果のメカニズムを免疫賦活化作用に注目して解明することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究では、上記医師主導型治験により PG を投与された乳がん症例の血液、腫瘍組織を用いて、PG 投与による免疫反応の変化を病理組織学的解析、マルチサイトカイン解析、免疫に関する包括的遺伝子発現解析により明らかにする。さらにその機序をマウス実験において免疫学的、分子生物学的手法により解明する。

1) ヒト乳癌 PG 投与症例における血液サンプルによる免疫能の評価

上記医師主導型治験で得られた乳癌 PG 投与症例およびコントロールとしての非投与症例の血液を用いて好中球/リンパ球比やマルチサイトカイン、ケモカインを測定することで全身の免疫能の変化を観察する。

2) ヒト乳癌 PG 投与症例の腫瘍組織を用いた包括的遺伝子発現解析による局所免疫の評価

PG 投与症例およびその非投与症例の腫瘍組織を用いて、免疫関連遺伝子を含む包括的な遺伝子発現解析 (RNA シークエンス) pathway 解析を行う。結果を病理組織解析で確認する。

3) PG 投与担癌マウスを用いた抗腫瘍免疫作用のメカニズムの解明

C57BL/6 マウスに TNBC 細胞をマウス乳腺に投与し、PG 投与による抗腫瘍効果の確認、および抗腫瘍免疫の活性化を病理組織解析 (免疫組織染色) で検証する。

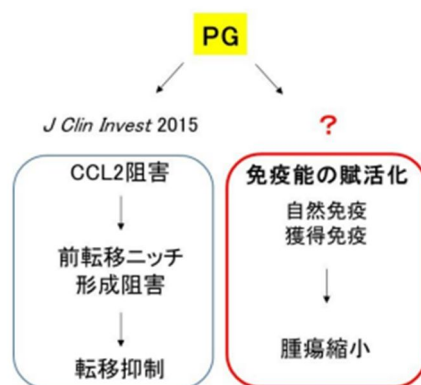


図4 PGの新たな抗腫瘍効果のメカニズム

4 . 研究成果

本研究では治験で得た血液サンプル、腫瘍組織を用いて解析を行った。血液サンプルではマルチサイトカインケモカインを測定し、PG 投与群で変化を認めるサイトカインを特定した。腫瘍組織での RNA シーケンス解析では PG 投与群で CD8 発現上昇を認め免疫組織化学染色でも確認した。乳癌細胞をマウスに移植しマウス実験で検証し、免疫組織化学染色で同様の結果が得られた。PG による腫瘍組織での免疫賦活化メカニズムとして、PG 投与群で変化を認めたサイトカインケモカインの影響で CD8 陽性 T 細胞が活性化していると考えられたため、現在検討中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 安東由貴	4. 巻 36
2. 論文標題 術後 1 年目に肺転移をきたした若年発症の 非浸潤性乳管癌の 1 例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 乳癌の臨床	6. 最初と最後の頁 419-426
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 -

1. 著者名 Takaaki Masuda Osamu Niizeki Takashi Niizeki Kenji Fujiyoshi Yuki Ando Hiroshi Niizeki Koshi Mimori	4. 巻 14
2. 論文標題 10.1159/000517854	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Case Reports in Oncology	6. 最初と最後の頁 1261-1265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000517854	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 Takaaki Masuda, Atsushi Nonami, Fumiaki Tanaka, Yuki Ando, Masatoshi Eto, Koshi Mimori	4. 巻 26
2. 論文標題 A case of a patient receiving combination therapy with paclitaxel plus bevacizumab and adoptive activated T-cell immunotherapy in advanced breast cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Breast Journal	6. 最初と最後の頁 2420-2423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/tbj.14108.	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 該当する

1. 著者名 Takaaki Masuda, Miwa Noda, Akihiro Kitagawa, Qingjiang Hu, Atsushi Fujii, Shuhei Ito, Keisuke Kosai, Yuki Ando, Yoshihiro Matsumoto, Hajime Ohtsu, Hiroki Uchida, Shinji Ohno, Koshi Mimori	4. 巻 40
2. 論文標題 The Expression Level of PD-L1 (CD274) mRNA in Peripheral Blood Is a Potential Biomarker for Predicting Recurrence in Breast Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 3733-3742
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.14362.	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 該当する

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Yuki Ando, Takaaki Masuda, Naoki Hayashi, Kenichi Mochizuki, Tadashi Abe, Hideyuki Saito, Yuki Ozato, Takafumi Nakano, Kensuke Koike, Yushi Motomura, Takahashi Junichi, Takeo Toshima, Yuichi Hisamatsu, Yusuke Yonemura, Koshi Mimori
2. 発表標題 Clinical significance of SETBP1 expression in breast cancer.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安東由貴、増田隆明、藤吉健児、田中文明、上尾裕昭、三森功士
2. 発表標題 日本人特有な新規乳癌ドライバー遺伝子PLECの特徴
3. 学会等名 第29回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安東由貴、増田隆明、林直樹、橋本雅弘、中野祐輔、大柴勝司、阿部正、斉藤秀幸、大里祐樹、中野貴文、高橋純一、久松雄一、戸島剛男、米村祐輔、三森功士
2. 発表標題 乳がんにおいてSET Binding Protein1(SETBP1)はがんの進展を抑制する
3. 学会等名 第122回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安東由貴、増田隆明、高橋純一、戸島剛男、久松雄一、米村祐輔、三森功士
2. 発表標題 化学療法が著効し露出した腋窩部への皮弁移植で緩和再建を行い自宅退院が可能となった再発乳癌の1例
3. 学会等名 第258回福岡外科集談会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuki Ando, Takaaki Msauda, Miwa Noda, Hajime Otsu, Kazuki Takeishi, Yusuke Yonemura, Masaki Mori and Koshi Mimori
2. 発表標題 Whole exome sequencing analysis of Japanese breast cancer
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安東由貴、増田隆明、藤吉健児、田中文明、大野真司、三森功士
2. 発表標題 乳癌再発の予測バイオマーカーとしての血中pre-microRNA-488発現
3. 学会等名 第28回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中野貴文、増田 隆明、齊藤 秀幸、大里 祐樹、小齊 啓祐、高尾 誠一郎、加藤 一樹、小林 雄太、本村 有史、小池 健輔、高橋 純一、安東 由貴、大津 甫、武石 一樹、米村 祐輔、三森 功士
2. 発表標題 大腸癌の増殖を促進する新規がん遺伝子候補SLC12A9の同定
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小齊啓祐、増田 隆明、安東 由貴、高尾 誠一郎、加藤 一樹、小林 雄太、小池 健輔、高橋 純一、本村 有史、大津 甫、武石 一樹、米村 祐輔、内田 博喜、田川 哲三、森 正樹、三森 功士
2. 発表標題 Transdusin beta-like 2(TBL2)は肺腺癌における新規候補がん遺伝子である
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋純一、増田 隆明、北川 彰洋、小林 雄太、高尾 誠一朗、本村 有史、安東 由貴、大津 甫、武石 一樹、米村 祐輔、森 正樹、三森 功士
2. 発表標題 FA経路遺伝子の一つであるFANCEは肝細胞癌診断の有望なバイオマーカーとなりうる
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小池健輔、増田 隆明、松本 佳大、小林 雄、本村 有史、高橋 純一、安東 由貴、大津 甫、武石 一樹、米村 祐輔、中川 尚志、三森 功士
2. 発表標題 大腸癌における新規候補癌遺伝子GET4の生物学的意義の解明
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安東由貴、増田隆明、小齋啓祐、高橋純一、大津甫、武石一樹、米村祐輔、田中文明、 三森功士
2. 発表標題 DCIS術後1年目に肺転移を来した 若年性乳癌の1例
3. 学会等名 第257回福岡外科集談会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林雄太、長山聡、新井田厚司、安東由貴、松本佳大、大津甫、内田博喜、増田隆明、水島恒和、森正樹、江口英利、土岐祐一郎、鈴木 稷、柴田龍弘、三森功士
2. 発表標題 大腸癌における原発巣から転移巣形成への進化について
3. 学会等名 第1回癌学会若手の会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安東由貴、増田隆明、松本佳大、大津甫、内田博喜、三森功士
2. 発表標題 weeklyパクリタキセル+ペバシズマブ療法が著効し腋窩動脈出血を来した腋窩リンパ節再発乳癌の1例
3. 学会等名 第17回日本乳癌学会九州地方会
4. 発表年 2020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
---------	---------