

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08687

研究課題名（和文）ドラッグリポジショニングによる腫瘍微小環境を標的とした革新的治療法の開発

研究課題名（英文）Development of innovative therapies targeting the tumor microenvironment through drug repositioning.

研究代表者

小澄 敬祐（Kosumi, Keisuke）

熊本大学・病院・特任助教

研究者番号：50594884

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）：食道癌において腫瘍内Fusobacterium nucleatum が腫瘍周囲へのリンパ球浸潤と逆相関を示す事を報告した（Br J Cancer 2023）。
進行・再発食道癌免疫チェックポイント阻害薬（Immune checkpoint inhibitor, ICI）施行例において、ICI療法前腹囲が治療効果と有意に相関する事を報告した（Ann Surg Oncol 2024）。
進行再発食道癌ICI単剤療法施行例（N=73）を対象に、酪酸菌製剤およびCOX-2阻害薬の内服群による長期予後への影響を検討したが、少数例のためか有意な結果は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

食道癌において腫瘍内Fusobacterium nucleatum が宿主の腫瘍免疫抑制に寄与する可能性を示した。抗生物質による腸内細菌変化が免疫低下の改善に寄与することが期待できる。
進行・再発食道癌において、治療前の栄養状態が治療効果に寄与する可能性が示唆されたため、治療前の栄養状態改善が治療効果促進に寄与する事が期待できる。
酪酸菌製剤およびCOX-2阻害薬の内服による長期予後への影響は本研究では検討不十分の可能性があるので、今後症例数を増やし再検討する必要がある。

研究成果の概要（英文）：We reported that Fusobacterium nucleatum in esophageal cancer tissues shows an inverse correlation with lymphocyte infiltration around the tumor cells (Br J Cancer 2023). Also, we reported that pre-treatment abdominal circumference significantly correlates with treatment effectiveness in cases of advanced or recurrent esophageal cancer treated with immune checkpoint inhibitors (Ann Surg Oncol 2024). The prognostic impact by lactobacillus preparation and COX-2 inhibitors in patients with advanced or recurrent esophageal cancer treated with single-agent ICI therapy (N=73) was investigated, but no significant results were observed, possibly due to the small number of cases.

研究分野：消化器外科

キーワード：消化器癌 がん代謝 腫瘍免疫 マイクロバイオーム ドラッグリポジショニング 既存薬再開発 腫瘍微小環境

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

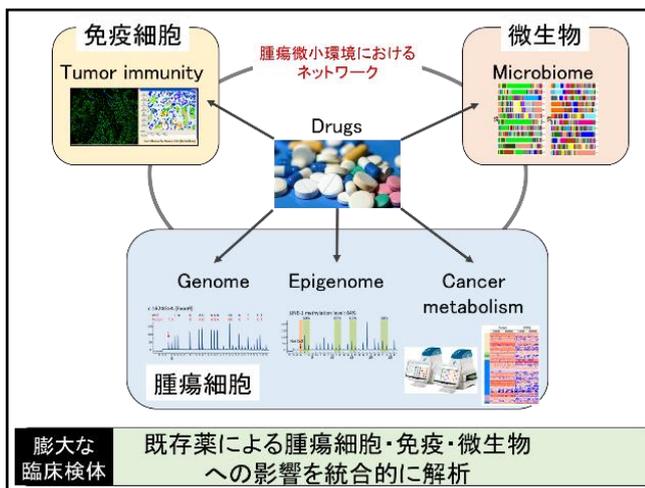
1. 研究開始当初の背景

悪性新生物は本邦の死因第一位であり、消化器癌が約半数を占める。これまで多くの基礎研究、臨床研究によって様々な治療法が開発されているが、消化器癌の予後は未だ不良であり、より革新的な治療法の開発そして癌予防が求められている。近年の癌研究によって、マイクロバイオームや腫瘍免疫の重要性が注目されている。腫瘍微小環境内の微生物が癌の遺伝子変異

(Nat Rev Microbiol. 2020) や癌進展に寄与する可能性があり (Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020)、また腫瘍微小環境内における宿主の免疫応答が癌進展の制御に大きく寄与している (Nat Rev Immunol. 2020)。以上から、腫瘍微小環境内において癌細胞は微生物や免疫細胞と複雑なネットワークを形成している

と考えられ、癌研究においては癌細胞のみならず腫瘍免疫やマイクロバイオームを統合して解析することが重要である (右図)。

近年様々な新規治療薬が開発されるものの、開発費用の高騰や臨床試験などから実用化までの壁は非常に高い。そこで改めて注目を集めるのがドラッグリポジショニング (既存薬再開発) である (Nat Cancer 2020)。ドラッグリポジショニングとはヒトでの安全性や体内動態が確認されている既承認薬について、新たな薬効を見だし別の疾患に対する治療薬として開発する手法を指す。ドラッグリポジショニングに使われる医薬品は、すでにヒトでの安全性や薬物動態の試験が済んでいるため、いくつかの試験をスキップでき、また薬剤の製造方法が確立しているため開発期間の短縮・研究開発コストを低減できる。



2. 研究の目的

本研究の目的は、ドラッグリポジショニングによってがん代謝・腫瘍免疫・マイクロバイオームを標的とした新規治療法および予防法を開発する事である。

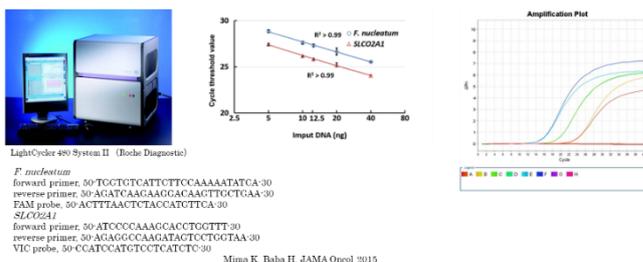
3. 研究の方法

熊本大学消化器外科学の有する消化器癌臨床検体を対象に下記解析を行った。

(1) 消化器癌臨床検体におけるマイクロバイオーム解析

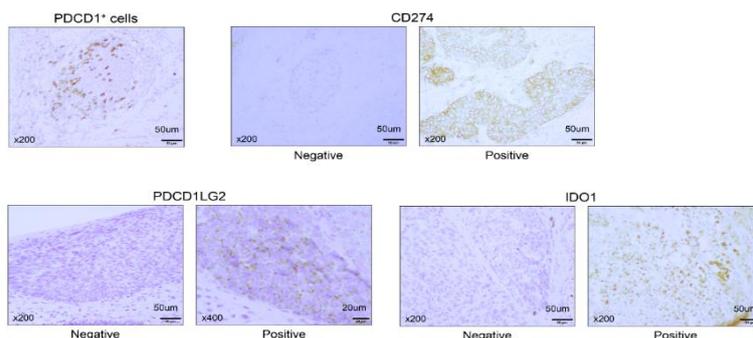
消化器癌で注目される *Fusobacterium genus* の腫瘍内存在量を qPCR で測定した。

- Determined by qPCR assay for intratumor *Fusobacterium nucleatum*

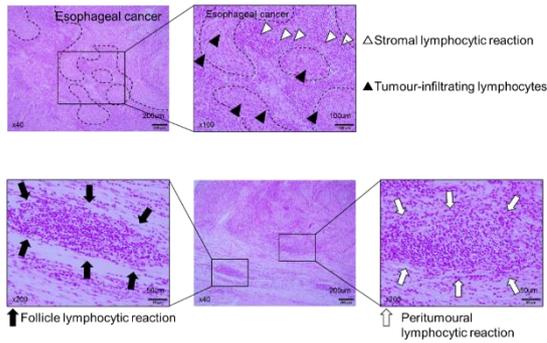


(2) 消化器癌臨床検体における腫瘍免疫関連マーカーの解析

免疫関連マーカーとして注目される PDCD1 (PD-1)、CD274 (PD-L1)、PDCD1LG2 (PD-L2)、IDO1 を免疫染色法で評価した。



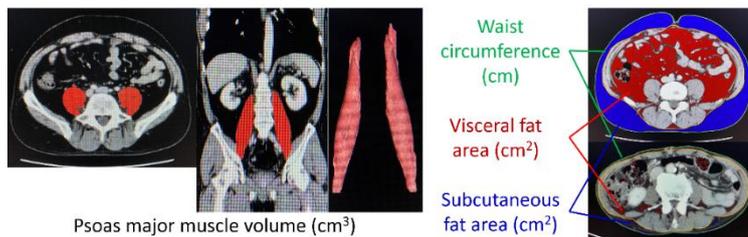
免疫細胞の解析…癌部のリンパ球浸潤はがん患者の予後と相関する可能性がある。HE 染色後、癌部のリンパ球浸潤の種類・程度を評価した。癌部におけるリンパ球浸潤の程度を評価した。



Kosumi K. Br J Cancer 2023

(3) 消化器癌症例における CT 画像解析

食道癌において免疫チェックポイント阻害薬を用いた症例を対象に、Ziostation2 を用いて体組成の解析を行った。体組成の指標として、腸腰筋体積 (Psoas major muscle volume)、腹囲 (waist circumference)、内臓脂肪面積 (visceral fat area)、皮下脂肪面積 (subcutaneous fat area) を測定した。



Kosumi K. Ann Surg Oncol 2024

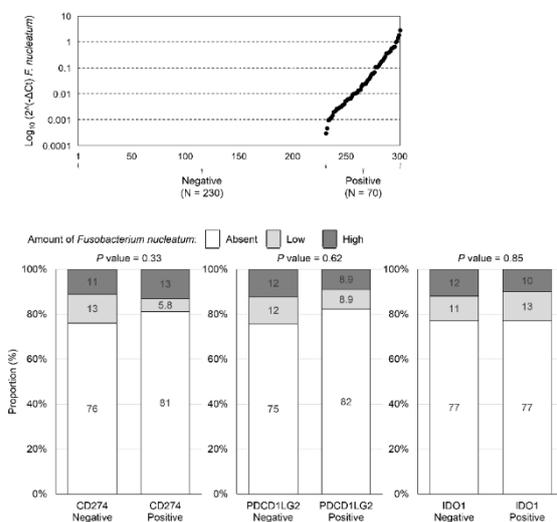
(4) Molecular Pathological Epidemiology (分子病理疫学) 解析

(1)~(3)により得られた情報を基にデータベースを構築する。また、様々な内服歴 (酪酸菌製剤、COX-2 阻害薬) に関する情報を統合する。食道癌切除例、食道癌切除不能症例を対象に予後解析を行う。

4. 研究成果

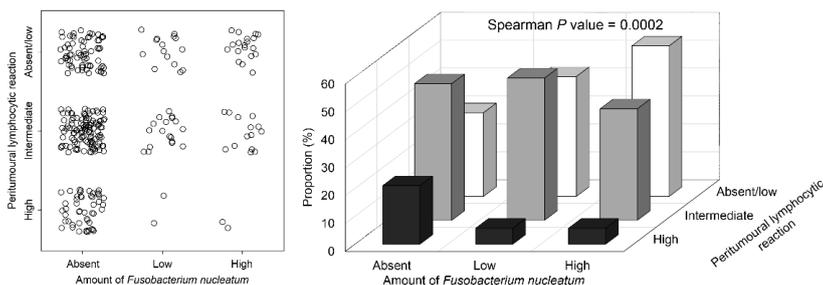
(1) 腫瘍内 *Fusobacterium nucleate* 量と腫瘍免疫関連マーカーの関連解析

熊本大学消化器外科学での食道癌切除検体を対象とした。FFPE より抽出した食道癌癌部 DNA を用い、qPCR で *F. nucleatum* 量を測定した。また、実臨床において免疫治療は標準治療の一つとなっている。免疫関連マーカーとして注目される PDCD1 (PD-1)、CD274 (PD-L1)、PDCD1LG2 (PD-L2)、IDO1 を免疫染色法で評価した。*F. nucleatum* と免疫関連マーカーの関連を解析した。その結果、*F. nucleatum* はいずれとも有意な相関を示さなかった。



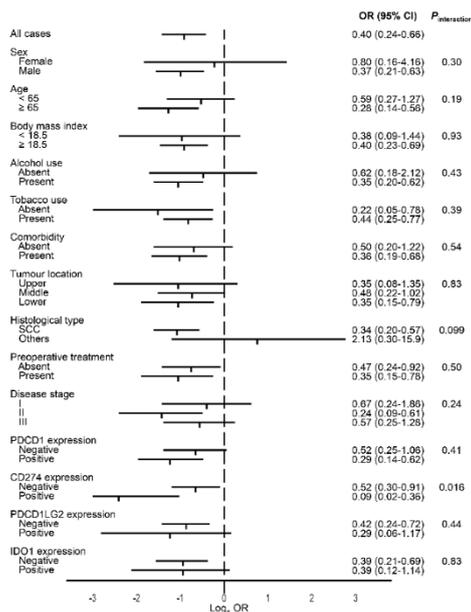
Kosumi K. Br J Cancer 2023

*F. nucleatum*は腫瘍微小環境において宿主の免疫を減弱させている可能性が報告されている。*F. nucleatum*と腫瘍内 peritumoral lymphocytic reactionが有意に逆相関を示しており、食道癌において*F. nucleatum*が宿主の免疫応答を抑制する可能性が示唆された。



Kosumi K. Br J Cancer 2023

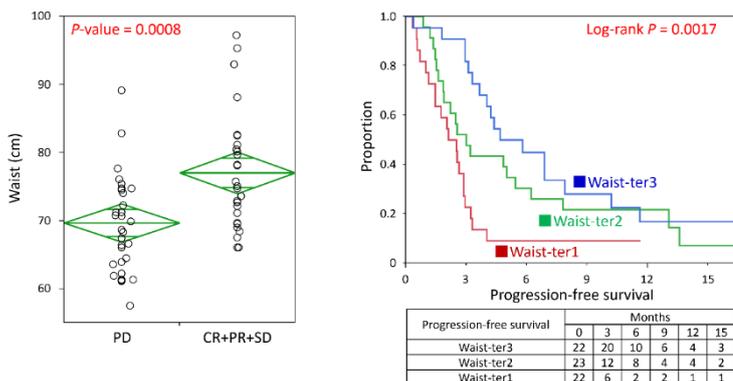
*F. nucleatum*と腫瘍内 peritumoral lymphocytic reactionが有意な逆相関を示すことは、様々なサブグループ解析においても同様の結果が見られた。



Kosumi K. Br J Cancer 2023

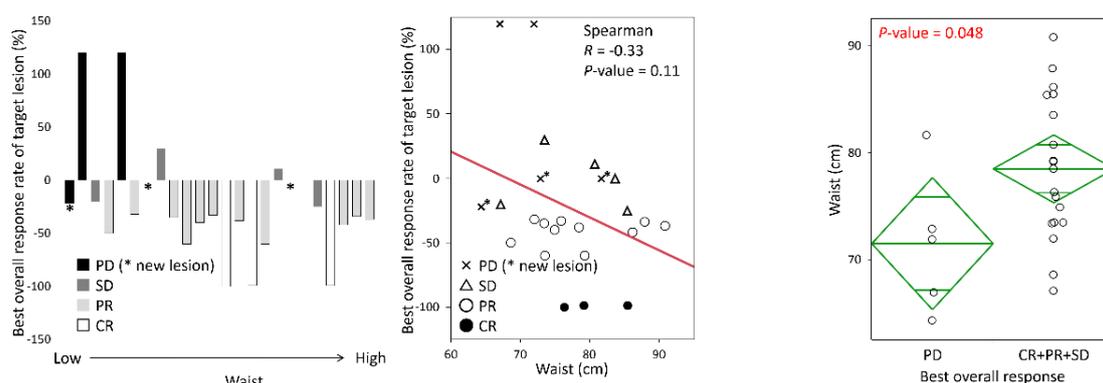
(2) 食道癌免疫チェックポイント阻害薬施行例における Body composition と治療効果

食道癌診療において免疫チェックポイント阻害薬 (Immune checkpoint inhibitors, ICIs) は進行・再発食道癌に対する標準治療として承認され、食道癌集学的治療は大きな変化を遂げている。近年、高 BMI (body mass index) と ICI の治療効果に関する報告が散見され、癌免疫治療における体組成の重要性が注目される。食道癌 ICIs 施行例における体組成 (BMI、腹囲、内臓脂肪、皮下脂肪) の臨床学的意義を明らかにすべく検討を行った。Nivolumab 療法施行例において、ICI 療法前腹囲は初回 CT における病勢コントロール率と有意に相関し (P<0.05、下図左)、腹囲の大きい症例では有意に病勢コントロールが良好だった。腹囲は無増悪生存の延長とも有意に相関し (Log-rank P<0.05、下図右)、多変量解析においても独立予後規定因子だった (P<0.05)。



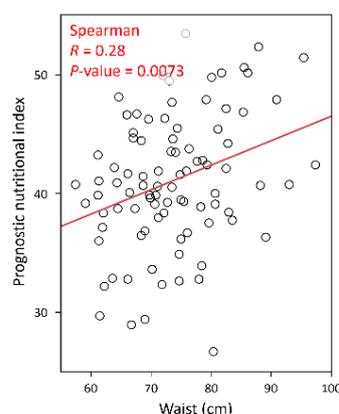
Kosumi K. Ann Surg Oncol 2024

FP+Pembrolizumab 療法施行例において同様に検証すると、ICI 療法前腹囲は最良総合効果との相関を示し（下図左）、PD vs. CR+PR+SD で比較すると有意な相関を示した（ $P < 0.05$ 、下図右）。



Kosumi K. Ann Surg Oncol 2024

また、更に ICI 療法前腹囲は腫瘍免疫栄養状態の指標である Prognostic nutritional index (PNI) と有意な正の相関を示した（ $P < 0.05$ ）。



Kosumi K. Ann Surg Oncol 2024

(3) 食道癌免疫チェックポイント阻害薬施行例における内服歴と治療効果

いくつかの癌腫において、酪酸菌製剤や COX-2 阻害薬と予後の改善を示す報告がある。

進行再発食道癌 Nivolumab 単剤療法施行例 (N=73) を対象に、酪酸菌製剤の内服群・非内服群、または COX-2 阻害薬の内服群・非内服群に分類し、長期予後との関連を後ろ向きに比較検討した。

男性 61 例・女性 12 例、年齢中央値：66 歳、切除不能 49 例・再発 24 例、PS (0:1:2=59 例:7 例)、酪酸菌製剤 (内服:非内服=36 例:37 例)、COX-2 阻害薬 (内服:非内服=6 例:67 例) だった。全症例での無増悪生存期間 (PFS) の中央値：89 日、無増悪生存率 (6 か月:12 か月=25.2%:16.2%)、全生存期間 (OS) の中央値:285 日、全生存率 (6 か月:12 か月=71.4%:41.4%) だった。

酪酸菌製剤について、内服群と非内服群の二群間に PFS ($p=0.84$)、OS ($p=0.56$) の有意差は認めなかった。また、COX-2 阻害薬についても、内服群と非内服群の二群間に PFS ($p=0.62$)、OS ($p=0.94$) の有意差は認めなかった。

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 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kosumi Keisuke, Baba Yoshifumi, Yamamura Kensuke, Nomoto Daichi, Okadome Kazuo, Yagi Taisuke, Toihata Tasuku, Kiyozumi Yuki, Harada Kazuto, Eto Kojiro, Sawayama Hiroshi, Ishimoto Takatsugu, Iwatsuki Masaaki, Iwagami Shiro, Miyamoto Yuji, Yoshida Naoya, Watanabe Masayuki, Baba Hideo	4. 巻 128
2. 論文標題 Intratour Fusobacterium nucleatum and immune response to oesophageal cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1155 ~ 1165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-022-02112-x	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 Kosumi Keisuke, Baba Yoshifumi, Baba Hideo	4. 巻 274
2. 論文標題 Response to the Comment on " Genomic Alteration and Immunity-Implications in Esophageal Cancer "	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Surgery	6. 最初と最後の頁 e905 ~ e906
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SLA.0000000000004942	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 Sikavi DR, Nguyen LH, Haruki K, Ugai T, Ma W, Wang DD, Thompson KN, Yan Y, Branck T, Wilkinson JE, Akimoto N, Zhong R, Lau MC, Mima K, Kosumi K, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 The Sulfur Microbial Diet and Risk of Colorectal Cancer by Molecular Subtypes and Intratumoral Microbial Species in Adult Men	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Translational Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 e00338 ~ e00338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14309/ctg.0000000000000338	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 Kosumi Keisuke, Baba Yoshifumi, Hara Yoshihiro, Wang Haolin, Nomoto Daichi, Toihata Tasuku, Ohuchi Mayuko, Harada Kazuto, Eto Kojiro, Ogawa Katsuhiro, Ishimoto Takatsugu, Iwatsuki Masaaki, Iwagami Shiro, Miyamoto Yuji, Yoshida Naoya, Baba Hideo	4. 巻 31
2. 論文標題 Body Composition and Clinical Outcomes in Esophageal Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 3839 ~ 3849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-024-15093-3	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	馬場 祥史 (Baba Yoshifumi) (20599708)	熊本大学・病院・特任准教授 (17401)	
研究 分 担 者	原田 和人 (Harada Kazuto) (70608869)	熊本大学・病院・特任助教 (17401)	

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