

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08754

研究課題名(和文) CAFsとPD1/PD-L1系との関連に対する探索的研究

研究課題名(英文) Exploratory study on the relationship between CAFs and the PD1/PD-L1

研究代表者

田邊 俊介 (Tanabe, Shunsuke)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：20534770

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：Cancer-associated fibroblasts (CAFs)とPD-1やPD-L1との関連について研究を行った。食道癌細胞あるいはCAFsにおいてPD-L1発現は予後不良因子であった。in vitroでの評価では、癌細胞と線維芽細胞は互いに干渉し、PD-L1発現を増強させることによりaggressiveな腫瘍となり、細胞傷害性T細胞が減少し、制御性T細胞が減少するcold tumorとなっていた。これらの機構により腫瘍内を免疫抑制状態へ誘導していると考えられる。本研究について論文化し、Cancer Immunology, Immunotherapy誌にAcceptされ掲載された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CAFsとPD-1およびPD-L1の関連を検討し、PD-L1発現を増強させることによりaggressiveな腫瘍となり、細胞傷害性T細胞が減少し、制御性T細胞が減少するcold tumorとなっていた。これらの機構により腫瘍内を免疫抑制状態へ誘導していると考えられた。本研究により上記の成果が得られたことにより、現在の食道癌治療のひとつである免疫チェックポイント阻害剤を用いた治療を行ううえで、CAFsがバイオマーカーのひとつとなり、またCAFsを標的とした治療と免疫療法との併用にて治療効果を上乘せする革新的治療に繋がる可能性が示唆され、研究意義の高いものと考えている。

研究成果の概要(英文)：We investigated the relationship between cancer-associated fibroblasts (CAFs) and PD-1 or PD-L1. PD-L1 expression in esophageal cancer cells or CAFs was a poor prognostic factor. In vitro evaluation showed that cancer cells and fibroblasts interfere with each other, enhancing PD-L1 expression, resulting in aggressive tumors with reduced cytotoxic T cells and reduced regulatory T cells, resulting in cold tumors. These mechanisms are thought to induce an immunosuppressive state within the tumor. We published a paper on this research, which was accepted and published in the journal Cancer Immunology, Immunotherapy.

研究分野：消化器外科学

キーワード：癌微小環境 癌関連線維芽細胞 食道癌 PD-L1

研究課題名：Cancer-associated fibroblasts（CAFs）とPD-1/PD-L1系との関連に対する探索的研究

## 1．研究開始当初の背景

近年の分子標的治療の発展と腫瘍免疫学の進歩により開発された免疫チェックポイント阻害薬の革新的な効果が報告され、腫瘍内免疫制御による制癌治療への可能性が広がった。一方で、癌種によっては無効例や耐性例などがみられ、有効症例の予測因子やバイオマーカーの探索、さらにはより効果的な併用治療の開発が期待されている。

我々は、以前よりがん微小環境の中心的役割を担うCancer-associated fibroblasts（CAFs）の機能解析や治療法開発を行ってきた。特に最近、CAFsはIL-6を介して腫瘍を免疫抑制状態へと誘導し、腫瘍増殖に貢献していることを発見し、IL-6制御による腫瘍抑制効果について報告した。また、CAFsは他にも様々なサイトカインやケモカインを介して腫瘍の免疫抑制状態へ誘導することが知られている。

## 2．研究の目的

本研究においては、腫瘍免疫において抑制シグナルとなるPD1/PD-L1経路とCAFsの関係、ならびに免疫チェックポイント阻害薬とCAFsを標的とした治療の併用について検討することを目的とした。本研究の学術的独自性と創造性として、以下の点を挙げた。

CAFsのPD1/PD-L1経路への関与の可能性に注目した点

これまで、癌細胞におけるPD-L1の発現と予後や抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体の治療効果との関連がいくつか報告されてきた。多くの癌腫ではPD-L1高発現群の方が予後不良であるとの報告がみられるが、反する結果となった報告もみられ、癌のPD-L1発現と予後の関連に関しては未だにcontroversialである。本研究では、癌のPD-L1発現とCAFsとの関連やCAFs自体のPD-L1発現にも注目している。CAFsによって癌細胞のPD-L1発現が促進され、またCAFs自体も癌細胞からの刺激によってPD-L1を発現し、この両者によってがん微小環境内をより免疫抑制状態へ誘導しているのではないかと推察した。

上記のとおり、免疫チェックポイント分子として知られるProgrammed cell death 1(PD-1)やProgrammed death ligand 1 (PD-L1)とCAFsとの関連について検討することを目的とした研究を行った。

## 3．研究の方法

岡山大学病院消化器外科にて根治切除された食道癌および食道接合部癌の切除標本を用いて、PD-L1の免疫染色を行った。また、ヒト由来初代培養線維芽細胞、ヒト由来線維芽細胞株、マウス由来線維芽細胞株、ヒト由来癌細胞株、マウス癌細胞株を使用して、それぞれの相互作用をin vitroで評価した。ならびに追加実験として複数の細胞株を用いての再現性の検証を行った。

## 4．研究成果

岡山大学病院消化器外科にて根治切除された食道癌および食道接合部癌の切除標本を用いて、PD-L1の免疫染色を行った。腫瘍組織中の癌細胞とCAFsにおけるPDL1発現を区別して評価することができた。食道癌において、癌細胞あるいはCAFsにおいてそれぞれPD-L1発現は予後不良因子であった。また、ヒト由来初代培養線維芽細胞、ヒト由来線維芽細胞株、マウス由来線維芽細胞株、ヒト由来癌細胞株、マウス癌細胞株を使用して、それぞれの相互作用をin vitroで評価した。それによって癌細胞と線維芽細胞は互いに干渉し、PD-L1発現を増強させていることが示された。マウス腫瘍モデルを用いて、In vivoでも癌細胞と線維芽細胞が共存することでよりaggressiveな腫瘍となり、細胞傷害性T細胞が減少し、制御性T細胞が減少するいわゆるcold tumorとなっていた。それだけではなく、PD-L1発現が豊富な腫瘍を形成することが示された。このように癌細胞とCAFsは互いに干渉し合いPD-L1発現を増強させることで腫瘍内を免疫抑制状態へ誘導していると考えられる。さらに昨年度は癌細胞と線維芽細胞の相互関係を促進させる因子（サイトカインやケモカイン）についても追及し検討し、癌細胞と線維芽細胞の直接的なcontactが重要ではないかと思われた。

本研究により上記の成果が得られたことにより、現在の食道癌治療のひとつである免疫チェックポイント阻害剤を用いた治療を行ううえで、CAFsがバイオマーカーのひとつとなり、またCAFsを標的とした治療と免疫療法との併用にて治療効果を上乘せする革新的治療に繋がる可能性が示唆され、研究意義の高いものと考えている。

本研究について論文化し、Cancer Immunology, Immunotherapy 誌に Accept され掲載された。また複数の学会にてその成果を発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 Kawasaki Kento, Noma Kazuhiro, Kato Takuya, Ohara Toshiaki, Tanabe Shunsuke, Takeda Yasushige, Matsumoto Hijiri, Nishimura Seitaro, Kunitomo Tomoyoshi, Akai Masaaki, Kobayashi Teruki, Nishiwaki Noriyuki, Kashima Hajime, Maeda Naoaki, Kikuchi Satoru, Tazawa Hiroshi, Shirakawa Yasuhiro, Fujiwara Toshiyoshi	4. 巻 72
2. 論文標題 PD-L1-expressing cancer-associated fibroblasts induce tumor immunosuppression and contribute to poor clinical outcome in esophageal cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 3787 ~ 3802
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-023-03531-2	査読の有無 無
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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 河崎健人
2. 発表標題 癌関連線維芽細胞は免疫チェックポイント分子を介し癌免疫抑制状態へ誘導する。
3. 学会等名 第43回癌免疫外科研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河崎健人
2. 発表標題 癌細胞と癌関連線維芽細胞は互いに PD-L1 を増強させ予後に影響する
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河崎健人
2. 発表標題 PD-L1陽性癌関連線維芽細胞の免疫チェックポイント阻害剤のバイオマーカーとしての可能性
3. 学会等名 第36回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2023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
研究分担者	野間 和広  (Noma Kazuhiro)  (10534761)	岡山大学・大学病院・講師   (15301)	
研究分担者	前田 直見  (Maeda Naoaki)  (10751117)	岡山大学・大学病院・助教   (15301)	
研究分担者	白川 靖博  (Shirakawa Yasuhiro)  (60379774)	岡山大学・医学部・客員研究員   (15301)	

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