

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：13201
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2021～2023
課題番号：21K10065
研究課題名（和文）免疫学的アプローチによるびまん性浸潤口腔扁平上皮癌の制御に関する基礎的研究

研究課題名（英文）Basic study on the control of diffusely invasive oral squamous cell carcinoma by immunological approach

研究代表者
野口 誠（NOGUCHI, Makoto）

富山大学・学術研究部医学系・教授

研究者番号：50208328
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）：びまん性浸潤口腔扁平上皮癌の制御に関わる免疫抑制性細胞に対する新規治療薬として、免疫賦活剤として他の癌腫で注目されているPak4阻害剤あるいはCD36阻害剤あるいはmTOR阻害剤を用いて、治療実験系を行なった。結果、それぞれの薬剤で抗腫瘍免疫応答に関与する特徴的な免疫学的修飾効果を認めた。今後は、免疫チェックポイント阻害剤との併用も目指し、研究を進めたい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫チェックポイント阻害剤の効果は一部の患者に限定的である。その一因として、骨髄由来抑制性細胞（Myeloid-Derived Suppressor Cell;以下MDSC）の存在が考えられる。前述の薬剤のうち、CD36阻害剤、mTOR阻害剤は口腔扁平上皮癌のMDSCを制御し、T細胞分画へ好影響を示唆する結果であった。以上のことから、既存の薬物療法で抵抗性の口腔扁平上皮癌へ新規治療薬としての臨床応用が期待できる。

研究成果の概要（英文）：As novel therapeutic agents against immunosuppressive cells involved in the control of diffusely invasive oral squamous cell carcinoma, we conducted an experimental therapeutic system using Pak4 or CD36 inhibitors or mTOR inhibitors, which have attracted attention as immunostimulatory agents in other carcinomas. The results showed that each drug had a characteristic immunomodulatory effect on the anti-tumor immune response. We would like to continue our research with the aim of combining these drugs with immune checkpoint inhibitors in the future.

研究分野：口腔癌

キーワード：口腔癌 腫瘍免疫

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、がん免疫療法の臨床応用は目覚ましい発展を遂げているが、口腔癌担癌宿主の免疫応答に関わる調節機構については不明な点が多く、その解明も急がれる。担癌宿主では、MDSCなどの免疫抑制性の細胞集団が著しく増加し、宿主のT細胞免疫応答を抑制し、抗腫瘍免疫応答に対して抑制的な機序である、いわゆる免疫逃避の存在が明らかとされている。

2. 研究の目的

本研究は、マウス口腔癌モデルを用い、口腔癌の担癌宿主における、MDSCの特性解析により、口腔癌の浸潤機序を標的とした新たな治療戦略を開発目的とした研究である。

3. 研究の方法

腫瘍局所におけるMDSCの特異的標的化について、C3H/HeNマウス由来の口腔扁平上皮癌NR-S1K細胞を用いシンジェニック口腔癌モデルを作製し、以下の内容について3年計画で検証を予定した。
(1)口腔扁平上皮癌担癌宿主におけるMDSCの形質や機能の特性とその標的化を検証する。口腔扁平上皮癌マウスモデルの腫瘍組織内CD11b、Gr-1陽性細胞において、CD73、CD39共陽性の集団とそれ以外の集団でセルソーティングにより細胞を回収し、その他の細胞表面分子の発現について網羅的に検証する。ROS、NO、Arginase I、VEGF、MMP9、S100Aなど、MDSCの免疫抑制機能に重要な因子についてその発現レベルを細胞内染色およびリアルタイムPCRにより解析する。

In vitro T細胞増殖試験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。

(2)MDSCの標的化戦略に基づいて抗腫瘍効果を、マウスモデルを用いた治療実験で検証する。研究代表者の先行研究で、低用量ゲムシタピン投与が、口腔癌担癌マウスの腫瘍組織から、MDSCを選択的に除去することを明らかとした。また、口腔癌マウス由来のMDSCでは、PD-L1の発現が増強し、免疫抑制機能に重要な役割を果たしていることを明らかとした。そこで、以下のような治療実験を行う。

抗CD73抗体および低用量ゲムシタピンのコンビネーションによるin vivoでの抗腫瘍効果

抗CD73抗体および抗PD-L1抗体のコンビネーションによるin vivoでの抗腫瘍効果。これらの実験において、a.治療効果、b.腫瘍局所におけるMDSCの選択的除去について検証する。

4. 研究成果

(1)口腔扁平上皮癌担癌宿主におけるMDSCの形質や機能の特性とその標的化を検証する。

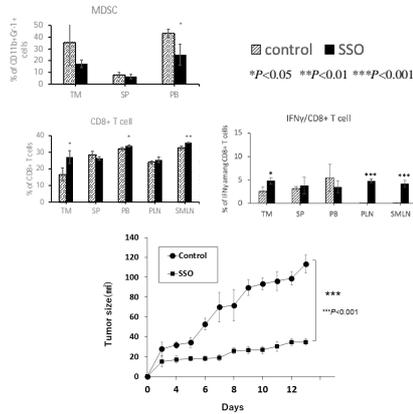
ROS、NO、Arginase I、VEGF、MMP9、S100Aなど、MDSCの免疫抑制機能に重要な因子についてその発現レベルを細胞内染色およびリアルタイムPCRにより解析する。

上記については、Li-mei Zhong (Oral oncol. 2021)らにより病期の進行(腫瘍の増大)とともにMDSCの発現レベルが上昇することが明らかとされたため、中止した。

In vitro T細胞増殖試験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。

抗CD73抗体を用いた予備実験を行なった結果、細胞毒性を強く認めた。そのため、2020年以降で、免疫賦活剤として口腔扁平上皮癌への応用が期待されているPak4(P21-Activated Kinase4)阻害

剤あるいはCD36阻害剤あるいはmTOR阻害剤(mammalian target of rapamycin)を用いた実験系に変更した。結果、両者とも毒性に配慮した濃度でT細胞に好影響を与えることを実証した。



(2) MDSCの標的化戦略に基づいて抗腫瘍効果を、マウスモデルを用いた治療実験で検証する。研究代表者の先行研究で、低用量ゲムシタピン投与が、口腔癌担癌マウスの腫瘍組織から、MDSCを選択的に除去することを明らかとした。また、口腔癌マウス由来のMDSCでは、PD-L1の発現が増強し、免疫抑制機能に重要な役割を果たしていることを明らかとした。そこで、以下のような治療実験を行う。

抗CD73抗体および低用量ゲムシタピンのコンビネーションによるin vivoでの抗腫瘍効果
 抗CD73抗体および抗PD-L1抗体のコンビネーションによるin vivoでの抗腫瘍効果。これらの実験において、a.治療効果、b.腫瘍局所におけるMDSCの選択的除去、c.破骨細胞分と顎骨浸潤について検証する。

前述の通り、Pak4阻害剤あるいはCD36阻害剤、mTOR阻害剤を用いて単剤による抗腫瘍効果に関する免疫学的修飾効果を解析した。結果、Pak4阻害剤では通常型樹状細胞を増強しT細胞を活性化させ抗腫瘍免疫応答を増強することを確認した。CD36阻害剤では、MDSCを減少させ、相対的にT細胞分画を増加させるため抗腫瘍免疫応答が増強することを確認した(図1)。mTOR阻害剤では、MDSCならびに制御性T細胞を減少させ、キラーT細胞を増加・活性化することで抗腫瘍免疫応答を増強することを確認した(図2)。

図1 CD36阻害剤を用いた治療実験

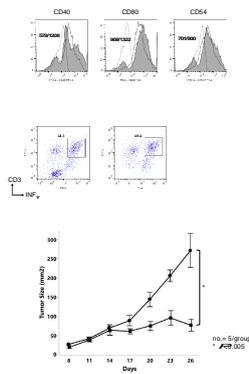
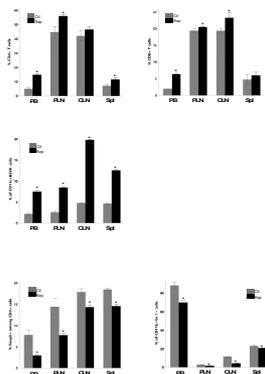


図2 mTOR阻害剤を用いた治療実験系



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7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 Hidetake, Tomihara Kei, Takatsuka Danki, Ikeda Atsushi, Yamada Shinichi, Noguchi Makoto	4. 巻 in press
2. 論文標題 Complete response to cetuximab plus paclitaxel therapy in nivolumab-refractory patients in distant metastasis of squamous cell carcinoma of the tongue: a report of two cases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Case Reports	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.22541/au.165881754.43971495/v1	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 Tachinami Hidetake, Tomihara Kei, Yamada Shin-ichi, Ikeda Atsushi, Imaue Shuichi, Noguchi Makoto	4. 巻 in press
2. 論文標題 Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an early marker of outcomes in patients with recurrent oral squamous cell carcinoma treated with nivolumab	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bjoms.2023.03.012	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 Kajihara Ryo, Yamada Shin-ichi, Noguchi Makoto	4. 巻 34
2. 論文標題 Perioperative bridging anticoagulation in patients with oral cancer surgery: a multicenter retrospective study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 734 ~ 739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2022.06.008	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 Yoshida N, Yamamoto S, Hamashima T, Okuno N, Okita N, Horikawa S, Hayashi M, Dang TC, Nguyen QL, Nishiyama K, Makino T, Ishii Y, Tomihara K, Shimizu T, Shibuya M, Noguchi M, Sasahara M.	4. 巻 118
2. 論文標題 Dysregulation of Amphiregulin stimulates the pathogenesis of cystic lymphangioma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A.	6. 最初と最後の頁 e2019580118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2019580118.	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 Akyu Takei R, Tomihara K, Yamazaki M, Moniruzzaman R, Heshiki W, Sekido K, Tachinami H, Sakurai K, Yonesi A, Imaue S, Fujiwara K, Noguchi M.	4. 巻 132
2. 論文標題 Protumor role of estrogen receptor expression in oral squamous cell carcinoma cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.	6. 最初と最後の頁 549-565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oooo.2021.04.006.	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 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 -

1. 著者名 Isshiki-Murakami M, Tachinami H, Tomihara K, Noguchi A, Sekido K, Imaue S, Fujiwara K, Imura J, Noguchi M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Central mucoepidermoid carcinoma of the maxilla developing from a calcifying odontogenic cyst: A rare case report.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Case Rep.	6. 最初と最後の頁 e04928
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.4928.	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 -

1. 著者名 Sekido K, Imaue, Tomihara K, Tachinami H, Yamagishi K, Okazawa S, Ikeda A, Fujiwara K, Noguchi M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Durable complete response to immunotherapy with anti-PD-1 antibody nivolumab in a patient with oral squamous cell carcinoma presenting with lung metastasis: A case report.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Case Report.	6. 最初と最後の頁 e04545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.4545	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17件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Imaue S, Ikeda A, Tachinami H, Sakurai K, Takaichi M, Ishizaka R, Fujiwara K, Tomihara K, Noguchi M
2. 発表標題 Treatment Outcome of Patients with StageIVB Oral Squamous cell carcinoma(OSCC).
3. 学会等名 12th Annual Conference of Nepalese Association of Oral and Maxillofacial Surgeons and Joint Meeting with Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tachinami H, Tomihara K, Yamada S, Miyazaki A, Arai N, Hayashi R, Noguchi M
2. 発表標題 Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an early marker of outcomes in patients with recurrent oral squamous cell carcinoma treated with nivolumab: a pilot study.
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 今上修一, 池田篤司, 石戸克尚, 立浪秀剛, 櫻井航太郎, 富原 圭, 野口 誠
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌・手術不能局所進展例の治療戦略
3. 学会等名 第40回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 櫻井航太郎, 今上修一, 池田篤司, 立浪秀剛, 野口 誠
2. 発表標題 口底に生じたリンパ節転移を伴った低悪性度粘表皮癌の1例
3. 学会等名 第40回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yonesi Amirmoezz, 富原 圭, 高塚団貴, 立浪秀剛, 櫻井航太郎, 野口 誠
2. 発表標題 Rapamycin induces phenotypic alterations of oral cancer cells that facilitate antitumor T cell response
3. 学会等名 第76回日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高市真由, 櫻井航太郎, 立浪秀剛, 高塚団貴, 富原 圭, 山田慎一, 野口 誠
2. 発表標題 口腔がんにおける脂質代謝を介した免疫抑制機能の解析
3. 学会等名 第67回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高塚団貴, 立浪秀剛, 富原 圭, 池田篤司, 今上修一, 藤原久美子, 山田慎一, 野口 誠
2. 発表標題 ニボルマブ投与後に救済化学療法が奏功した舌癌の2例
3. 学会等名 第67回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 櫻井航太郎, 今上修一, 池田篤司, 富原 圭, 野口 誠.
2. 発表標題 非外科療法を適用した口腔扁平上皮癌の治療成績.
3. 学会等名 第39回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高塚団貴, 富原 圭, 立浪秀剛, 櫻井航太郎, 高市真由, Yonesi Amirmoezz, 野口 誠.
2. 発表標題 口腔癌に対するPAK4阻害による免疫学的修飾作用の解析.
3. 学会等名 第75回日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yonesi Amirmoezz, 富原 圭, 高塚団貴, 立浪秀剛, 櫻井航太郎, 野口 誠.
2. 発表標題 Rapamycin induces phenotypic alterations of oral cancer cells that facilitate antitumor T cell response.
3. 学会等名 第75回日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉田充那, 藤原久美子, 村本和歌子, 野口 誠.
2. 発表標題 結節性硬化症の関与が疑われた急速に増大した歯肉線維腫の1例.
3. 学会等名 第33回日本小児口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井城江莉子, 櫻井航太郎, 今上修一, 池田篤司, 立浪秀剛, 高市真由, 野口 誠.
2. 発表標題 関節突起下方に埋伏智歯を認めた含歯性嚢胞の1例.
3. 学会等名 第46回日本口腔外科学会中部支部学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津波古康太，池田篤司，今上修一，立浪秀剛，櫻井航太郎，高市真由，野口誠。
2. 発表標題 口腔癌切除後再建に用いた前腕皮弁に発生した扁平上皮癌の一例。
3. 学会等名 第46回日本口腔外科学会中部支部学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高塚団貴，池田篤司，立浪秀剛，高市真由，野口 映，中山英二，野口 誠。
2. 発表標題 側頭骨に発生した骨軟骨腫の1例。
3. 学会等名 第64回日本口腔科学会中部地方部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前田 智，櫻井航太郎，富原 圭，今上修一，藤原久美子，野口 映，野口 誠。
2. 発表標題 メトトレキサート服用患者の上顎歯肉に認めた骨壊死を伴うEBウイルス陽性粘膜皮膚潰瘍の1例。
3. 学会等名 第66回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高塚団貴，富原 圭，立浪秀剛，櫻井航太郎，高市真由，Yonesi Amirmoezz，野口 誠。
2. 発表標題 口腔癌に対するPAK4阻害による免疫学的修飾作用の解析。
3. 学会等名 第66回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 立浪 秀剛, 富原 圭, 池田篤司, 今上修一, 岡本準也, 中井裕美, 黒原一人, 宮崎晃亘, 新井直也, 野口 誠.
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌に対するニボルマブの効果と好中球/リンパ球比に関する研究.
3. 学会等名 第66回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2021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	山崎 学 (YAMAZAKI Manabu) (10547516)	新潟大学・医歯学系・准教授 (13101)	
研究分担者	藤原 久美子 (FUJIWARA Kumiko) (60404737)	富山大学・学術研究部医学系・助教 (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
---------	---------