

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K16476

研究課題名（和文）食道癌におけるT cell inflamed phenotypeの網羅的解析

研究課題名（英文）Comprehensive analysis of T cell inflamed phenotypes in esophageal cancer for the development of new biomarkers

研究代表者

八木 泰佑 (Yagi, Taisuke)

熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・特定研究員

研究者番号：60836253

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：胃がんにおいて全遺伝子解析を行うと、男性ではTP53変異が有意に多く、女性ではCDH1、PIK3CA、ERBB3、TRRAP、KRAS変異が有意に多かった。T cell inflamed phenotypeとnon T cell inflamed phenotypeに分類したところ、T-cell inflamed phenotypeの生存転帰は女性で有意に不良であった。なぜ性別で生存転帰に差が出るかを明らかにするためにT cell inflamed phenotypeで発現が有意に上昇している遺伝子を検索すると、CCL18とCD8の発現に性差を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で、胃癌において抗腫瘍免疫の作用に性差があることが示唆された。様々な癌腫で免疫チェックポイント阻害剤が有効な治療手段として認識され実臨床でも使用されているが、免疫チェックポイント阻害剤を使用しても有効な治療効果を得られない症例も多い。本研究は胃癌における抗腫瘍免疫に男女で性差がある可能性を示唆しており、今後様々な癌腫で研究が進むことで今後の化学療法における個別化治療の発展のための礎となる研究となりうる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Whole genome sequencing of gastric cancer revealed that TP53 mutations were significantly more common in males, and CDH1, PIK3CA, ERBB3, TRRAP and KRAS mutations were significantly more common in females.

When classified into T cell inflamed phenotypes and non T cell inflamed phenotypes, survival outcomes for T-cell inflamed phenotypes were significantly worse in females than males. In order to clarify why survival outcome differ according to gender, we searched for genes whose expression was significantly elevated in the T cell inflamed phenotype, and found a gender difference in the expression of CCL18 and CD8.

研究分野：消化器癌、遺伝子解析

キーワード：胃癌 遺伝子解析 性差

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本研究の目的は、食道がんにおける T cell inflamed phenotype の分子生物学的特徴を明らかとし、食道がんの再発や予後のバイオマーカーとしての有用性を明らかとすること、および末梢血リンパ球分画との関連性を明らかとすることである。

免疫系はがん細胞を検出し、根絶することができるが、腫瘍は遺伝的変異を獲得し、免疫認識を回避、あるいは免疫の抗腫瘍効果を無効化し免疫系からの排除を逃れる。免疫細胞、特に T 細胞の腫瘍への浸潤が抗腫瘍免疫には重要であり、最近注目されているのが、腫瘍における T cell inflamed phenotype である。T cell inflamed phenotype は I 型 interferon(IFN)の活性化、T 細胞を引き寄せる免疫増強ケモカイン、抗原提示、細胞傷害性 T 細胞などによって特徴付けられる。18 種の遺伝子の発現からクラスタリングを行い(18-gene T cell signature)、T cell inflamed phenotype と Non T cell inflamed phenotype に分類する。T-cell inflamed phenotype は免疫チェックポイント阻害剤である Pembrolizumab の効果予測因子としても期待されている(図 1. Patrick A, J Clin Oncol, 2019)。T cell inflamed phenotype は宿主の腫瘍免疫を反映するものと考えられているが、末梢血におけるリンパ球の分画などとの相関は明らかとなっていない。本研究により再発および予後予測マーカーとしての有用性を証明し、末梢血リンパ球との関連性を明らかとすることが出来れば、医療の更なる発展に寄与することとなる。

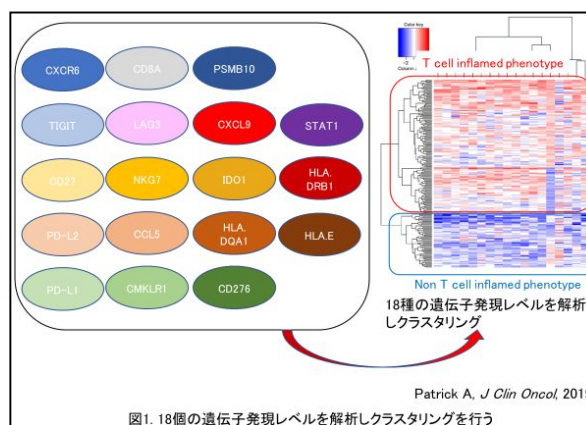


図1. 18種の遺伝子発現レベルを解析しクラスタリングを行う

図 1. Patrick A, J Clin Oncol, 2019)。T cell inflamed phenotype は宿主の腫瘍免疫を反映するものと考えられているが、末梢血におけるリンパ球の分画などとの相関は明らかとなっていない。本研究により再発および予後予測マーカーとしての有用性を証明し、末梢血リンパ球との関連性を明らかとすることが出来れば、医療の更なる発展に寄与することとなる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、食道がんにおける T cell inflamed phenotype の分子生物学的特徴を明らかとし、食道がんの再発や予後のバイオマーカーを探索することである。T cell inflamed phenotype は免疫チェックポイント阻害剤の効果予測マーカーとして注目されているが、食道がんの再発や予後のバイオマーカーとなるといった報告は未だなく、非常に革新的な研究になると考えられる。

3. 研究の方法

当初は食道がんに対して食道切除を施行する患者を対象とし、凍結標本および末梢血サンプルを採取する。また、2021年4月までに食道がんに対して食道切除を施行した患者のうち、手術標本から凍結サンプルを採取した症例を対象として、臨床病理学的因子および生存転帰を比較し、バイオマーカーの探索を行う予定であった。

我々はまず、胃がんにおいて同様の研究を行うこととして、胃がんに対して胃切除を施行した患者を対象として採取してあった凍結標本および末梢血サンプルを使用して全遺伝子検査を行い、男女間の性差、T cell inflamed phenotype の有用性について検討した。

4. 研究成果

クラスター解析を用いて T cell signature を T cell inflamed phenotype と non T cell inflamed phenotype に分類した。

胃がんにおいて、T cell inflamed phenotype は non T cell inflamed phenotype と比べて生存転帰が有意に良好であることがわかった。しかしこれを性別ごとに比較すると、女性においては T cell signature での生存転帰は不良であり、抗腫瘍免疫には性差があることが示唆された。

DSS due to T cell signature

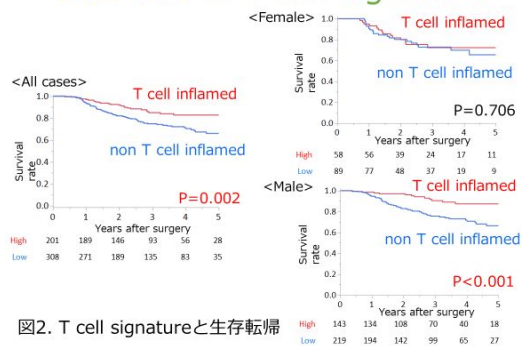


図2. T cell signatureと生存転帰

今後の研究において、消化器癌の抗腫瘍免疫の作用がより詳細に解明されれば、がん個別化治療の新たな発展に繋がる可能性があると考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Okadome K, Baba Y, Yasuda-Yoshihara N, Nomoto D, Yagi T, Toihata T, Ogawa K, Sawayama H, Ishimoto T, Iwatsuki M, Iwagami S, Miyamoto Y, Yoshida N, Watanabe M, Komohara Y, Baba H.	4. 巻 113(2)
2. 論文標題 PD-L1 and PD-L2 expression status in relation to chemotherapy in primary and metastatic esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer sci.	6. 最初と最後の頁 399-410
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.15198	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 -

1. 著者名 Furukawa K, Hatakeyama K, Terashima M, Nagashima T, Urakami K, Ohshima K, Notsu A, Sugino T, Yagi T, Fujiya K, Kamiya S, Hikage M, Tanizawa Y, Bando E, Kanai Y, Akiyama Y, Yamaguchi K	4. 巻 25(1)
2. 論文標題 Molecular classification of gastric cancer predicts survival in patients undergoing radical gastrectomy based on project HOPE	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 138-148
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10120-021-01242-0	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 Nomoto D, Baba Y, Okadome K, Yagi T, Kalikawe R, Kiyozumi Y, Harada K, Eto K, Hiyoshi Y, Nagai Y, Ishimoto T, Iwatsuki M, Iwagami S, Miyamoto Y, Yoshida N, Komohara Y, Watanabe M, Baba H	4. 巻 113(1)
2. 論文標題 Prognostic Impact of PD-1 on Tumor-Infiltrating Lymphocytes in 433 Resected Esophageal Cancers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ann Thorac Surg	6. 最初と最後の頁 286-294
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.athoracsur.2021.01.013.	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4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Masanori Terashima, Taisuke Yag, Keiichi Hatakeyama, Kenichiro Furukawa, Keiichi Fujiya, Yutaka Tanizawa, Etsuro Bando, Ken Yamaguchi
2. 発表標題 Sex differences in the clinicopathological and molecular biological features of gastric cancer.
3. 学会等名 ASCO GI
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 八木 泰佑、畠山 慶一、寺島 雅典、池亀 昂、小関 佑介、古川 健一朗、藤谷 啓一、神谷 諭、日景 允、 谷澤 豊、坂東 悦郎、山口 建
2. 発表標題 胃癌の臨床病理学的・分子生物学的特徴の性差
3. 学会等名 日本消化器癌発生学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八木 泰佑、畠山 慶一、寺島 雅典、藤谷 啓一、神谷 諭、日景 允、 谷澤 豊、坂東 悦郎、山口 建
2. 発表標題 性別による胃癌の臨床病理学的・分子生物学的特徴の差異
3. 学会等名 日本消化器外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八木 泰佑、畠山 慶一、寺島 雅典、藤谷 啓一、神谷 諭、日景 允、 谷澤 豊、坂東 悦郎、山口 建
2. 発表標題 胃癌における臨床病理学的・分子生物学的特徴の性差
3. 学会等名 日本外科学会
4. 発表年 2022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
---------	---------