

令和 7 年 5 月 22 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2022～2024

課題番号：22K08694

研究課題名（和文）膵癌患者の口腔内環境に着目した予後予測と個別治療への応用

研究課題名（英文）Prognostic Prediction and Therapeutic Application Focusing on the Oral Environment in Pancreatic Cancer Patients

研究代表者

貞苺 良彦（SADAKARI, Yoshihiko）

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：80784503

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）：我々は歯周病の原因菌のひとつ(XX)が*in vitro*, *in vivo*で免疫抑制性細胞を誘導するサイトカインの分泌を促し、腫瘍増大や腫瘍浸潤T細胞の減少に関わることを明らかにした。また口腔内の清潔度が腫瘍内細菌の量や化学療法への抵抗性と相関をもつことを明らかにし、そのメカニズムの一端として歯周病原細菌XXがある免疫細胞集団のフェノタイプや機能を改変することや、歯周病原細菌XXにより化学療法への抵抗性が増加することをマウス膵癌モデルで確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これらの研究成果は、歯周病原細菌が何らかのかたちで腫瘍内にとどく可能性を示唆するものであり、また歯周病原細菌により免疫抑制性微小環境が構築されること、また治療への抵抗性を増強させることを示すものであり、新たな治療標的の発見や膵癌治療全体における口腔ケアの重要性を示唆する大きな成果であるといえる。

研究成果の概要（英文）：We demonstrated that one of the causative bacteria of periodontitis (XX) promotes the secretion of cytokines that induce immunosuppressive cells both *in vitro* and *in vivo*, contributing to tumor growth and a reduction in tumor-infiltrating T cells. Furthermore, we revealed that oral hygiene status correlates with the amount of intratumoral bacteria and resistance to chemotherapy. As part of the underlying mechanism, we confirmed in a mouse pancreatic cancer model that the periodontopathic bacterium XX alters the phenotype and function of a certain immune cell population, and that this bacterium increases resistance to chemotherapy.

研究分野：医歯薬学

キーワード：膵癌 口腔内環境 歯周病原細菌 腫瘍微小環境 治療抵抗性

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、口腔内環境の悪化が発癌に関連することや腫瘍内の歯周病原細菌が癌の予後へ影響を与える報告はあるが、口腔内環境が癌の進展を抑制する報告や、化学療法への抵抗性を改善させるといった報告はまだない。

### 2. 研究の目的

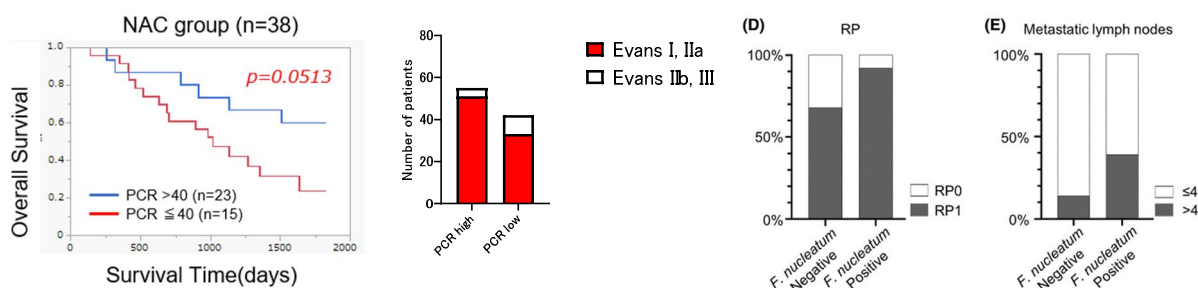
膵癌患者の口腔内環境、特に歯周病原細菌に着目した膵癌の進展や化学療法の有効性に及ぼす影響を評価すること。

### 3. 研究の方法

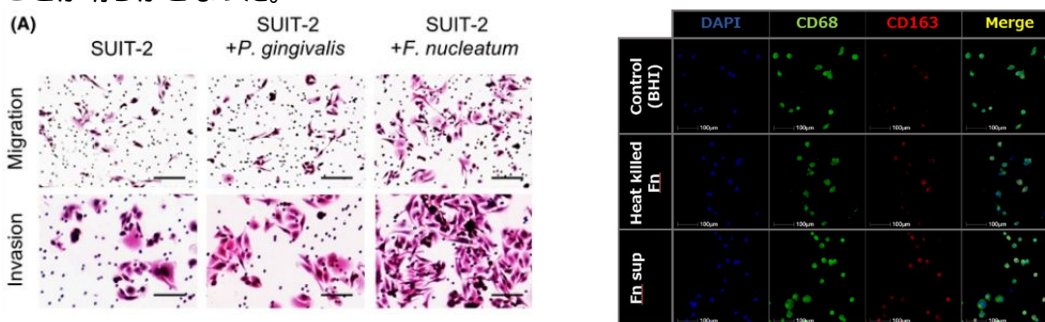
膵癌切除患者を対象に口腔機能を評価した臨床データと化学療法、転移形成、予後の比較を行い、口腔内環境の悪化が膵癌の進展に影響を与える因子となりうるか評価する。また歯周病の原因菌とヒト膵癌細胞株を共培養し遊走能や浸潤能の発現解析を行う。さらに膵癌マウスモデルにこれらの菌を投与することで、菌が化学療法への抵抗性にどう関与しているのかを調べる。

### 4. 研究成果

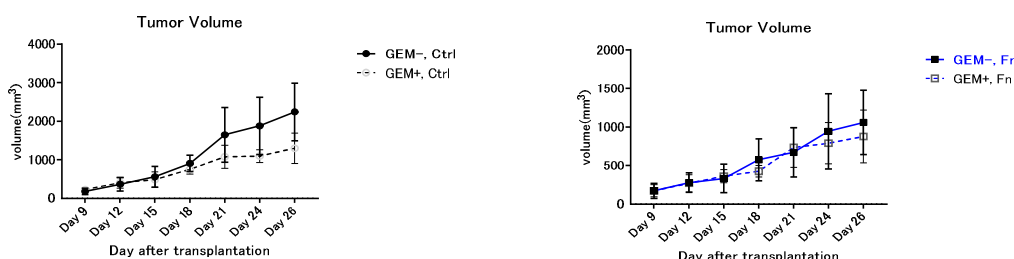
まず口腔内の清潔度の指標としてPCR(プラークコントロールレコード)の値をカルテより抽出し、PCRの値が膵癌の化学療法施行症例の予後や化学療法への抵抗性、腫瘍内のグラム陰性菌の量と相関があることを見出した。歯周病の原因菌のひとつとして知られるある菌が検出される症例では腫瘍の浸潤が強くリンパ節転移をきたしやすいことを明らかにした。



この菌は膵癌細胞株と共培養することで癌細胞の浸潤能を増加させること、また共培養により免疫抑制性骨髄細胞を癌にリクルートするサイトカインが産生され結果として腫瘍内のT細胞が減少することを示した。またこの菌の産生物によりマクロファージの免疫抑制性機能が高まることが明らかとなった。



化学療法施行症例において、口腔内の汚染が強いさらにこの菌を投与することによりマウス膵癌モデルで化学療法抵抗性を示すことが示された。



これらの研究成果より、膵癌の進展に寄与する歯周病原細菌が何らかの経路で腫瘍内に届く可能性を示唆される。また歯周病原細菌により免疫抑制性微小環境が構築されることに加え、化学療法への抵抗性を強める可能性がある。近年ではほとんどの症例で化学療法を使用するために、この成果は口腔内細菌を標的とした新たな治療標的の発見や、膵癌治療全体における口腔ケアの重要性を示唆する大きな成果である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Luo Haizhen, Ikenaga Naoki, Nakata Kohei, Higashijima Nobuhiro, Zhong Pingshan, Kubo Akihiro, Wu Chenyi, Tsutsumi Chikanori, Shimada Yuki, Hayashi Masataka, Oyama Koki, Date Satomi, Abe Toshiya, Ideno Noboru, Iwamoto Chika, Shindo Koji, Ohuchida Kenoki, Oda Yoshinao, Nakamura Masafumi	4. 巻 43
2. 論文標題 Tumor-associated neutrophils upregulate Nectin2 expression, creating the immunosuppressive microenvironment in pancreatic ductal adenocarcinoma	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Experimental & Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13046-024-03178-6	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 Hayashi Masataka, Ikenaga Naoki, Nakata Kohei, Luo Haizhen, Zhong PingShan, Date Satomi, Oyama Koki, Higashijima Nobuhiro, Kubo Akihiro, Iwamoto Chika, Torata Nobuhiro, Abe Toshiya, Yamada Yutaka, Ohuchida Kenoki, Oda Yoshinao, Nakamura Masafumi	4. 巻 114
2. 論文標題 Intratumor Fusobacterium nucleatum promotes the progression of pancreatic cancer via the CXCL1 CXCR2 axis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3666 ~ 3678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15901	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Akihiro Kubo, Chika Iwamoto, Kohei Nakata, Masataka Hayashi, Chikanori Tsutsumi, Yuki Shimada, Yutaka Yamada, Nobuhiro Higashijima, Takahito Matsuyoshi, Kento Hirota, Satomi Date, Koki Oyama, Toshiya Abe, Yusuke Watanabe, Noboru Ideno, Naoki Ikenaga, Kenoki Ohuchida, Yoshinao Oda, Masafumi Nakamura
2. 発表標題 Gram-Negative Bacteria Convert the Tumor Immune Microenvironment in Pancreatic Cancer after Preoperative Chemotherapy
3. 学会等名 55th American Pancreatic Association 2024 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 久保顕博、岩本千佳、仲田興平、小山虹輝、堤親範、島田有貴、山田裕、伊達聡美、東島亘宏、廣高健斗、松吉隆仁、阿部俊也、渡邊雄介、井手野昇、池永直樹、大内田研宙、小田義直、中村雅史
2. 発表標題 術前化学療法施行後の膵癌組織内グラム陰性菌が癌微小環境に与える影響の解明
3. 学会等名 第55回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Masataka Hayashi, Naoki Ikenaga, Kohei Nakata, Haizhen Luo, PingShan Zhong, Koki Oyama, Nobuhiro Higashijima, Akihiro Kubo, Satomi Date, Chika Iwamoto, Kenoki Ohuchida, Masafumi Nakamura
2. 発表標題 BIOLOGICAL EFFECTS OF INTRATUMOR PERIODONTAL PATHOGENS IN PANCREATIC CANCER
3. 学会等名 54th Annual American Pancreatic Association Meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masataka Hayashi
2. 発表標題 INTRATUMOR FUSOBACTERIUM NUCLEATUM PROMOTES THE PROGRESSION OF PANCREATIC CANCER VIA THE CXCL1/IL-8-CXCR2 AXIS
3. 学会等名 Digestive Disease Week (国際学会)
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	森山 大樹 (MORIYAMA Taiki)  (70586859)	九州大学・医学研究院・共同研究員  (17102)	
研究分担者	田村 公二 (TAMURA Koji)  (90909582)	九州大学・大学病院・助教  (17102)	

	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
研究協力者	林 昌孝 (HAYASHI Masataka)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	久保 顕博  (KUBO Akihiro)		

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