

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 15 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009 年度～2011 年度

課題番号：21590984

研究課題名（和文）進行期肺癌に対する抗腫瘍免疫再構成を利用した画期的免疫療法の開発

研究課題名（英文）Effective cancer immunotherapy for advanced lung cancer during homeostatic proliferation

研究代表者

渡部 聡（WATANABE SATOSHI）

新潟大学・医歯学総合病院・特任助教

研究者番号：50529740

研究成果の概要（和文）：我々は全身照射後のマウスで照射抵抗性の抑制性T細胞(Treg)が存在し、リンパ球減少状態でのエフェクター(Teff)誘導を阻害していることを発見し報告した。同様にシクロフォスファミド投与後のマウスにおいても治療抵抗性なTregが存在し、Teffの誘導を阻害していることが分かった。シクロフォスファミド治療、ナイーブT細胞の移入、治療抵抗性なTregの除去により、進行腫瘍モデルも治癒可能であった。マウスではTregの除去に抗CD25抗体を使用した。CD25はTeffにも中等度発現しており効率が悪い。抗TGF- β 抗体や抗CTLA-4抗体などを用いて、より効率の良いTregの除去についても検討している。

研究成果の概要（英文）：Previously, we found that radio-resistant Treg inhibited the development of antitumor immunity. In the current study, we also found that Treg was increased in cyclophosphamide treated mice. Depletion of Treg with anti-CD25 antibodies after cyclophosphamide treatment significantly augmented antitumor immune responses and eradicated advanced skin-tumors.

CD25 is expressed on both of Treg and activated T cells. Anti-CD25 antibodies potentially deplete antitumor effector T cells. Thus, we have examined whether anti-TGF- β antibodies and anti-CTLA-4 antibodies efficiently deplete Treg in mice treated with cyclophosphamide.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：非閉塞性肺疾患癌、肺線維症、呼吸器感染症、その他

1. 研究開始当初の背景
化学療法、放射線療法による白血球減少状

態からの回復期は、抗腫瘍免疫の再構築と
いう点において特殊な状況下にある。治療

による lymphodepletion、myelosuppression は担癌宿主内に誘導された免疫抑制細胞を除去し、抑制側に傾いた免疫状態をリセットする良いチャンスであると考えられており、数多くの腫瘍免疫療法が骨髄回復期に行われている。しかし、実際には治療からの骨髄回復期にエフェクター/サプレッサーバランスがどのように再構築されるかについてほとんど解明されていない。

2. 研究の目的

①治療後の免疫抑制細胞はどのような機序で誘導されるか？

②癌幹細胞は免疫抑制にどのように関わっているか？

③免疫抑制細胞の除去とナイーブT細胞の homeostatic proliferation を組み合わせ、より強力なエフェクターT細胞を誘導可能か？

を明らかにすること。

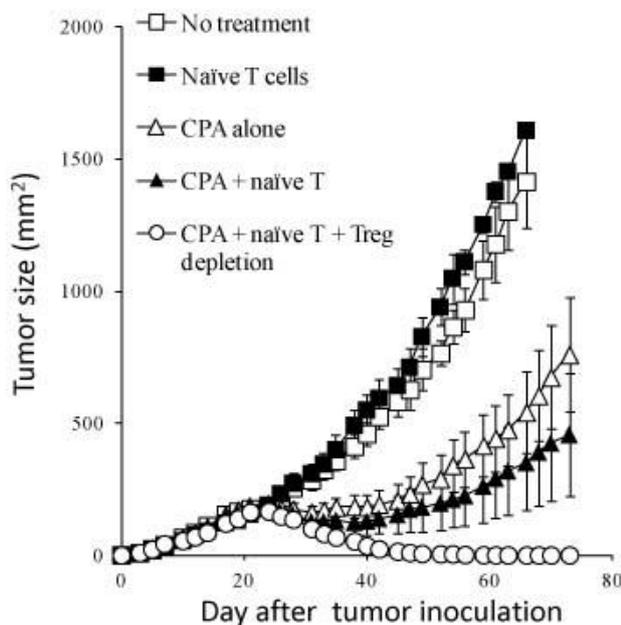
3. 研究の方法

新潟大学医歯学総合病院に入院した進行期肺癌患者、および健常者ボランティアの末梢血単核球における、エフェクター/サプレッサーバランスを明らかにする。また、血清サイトカイン定量を行う。進行期肺癌患者検体については、治療前、治療直後、治療後の血球減少期、血球回復期に採取する。

Vitro の系では分離した CSC が分泌する抑制性サイトカインの定量を行う。また患者由来の T細胞、樹状細胞との共培養により、CSC の免疫抑制作用を検討する。

マウスの系により、Treg の除去、homeostatic proliferation の組み合わせによる腫瘍成長の抑制が得られるか検討する。

4. 研究成果



進行期肺癌患者と健常者ボランティアの末梢血単核球のエフェクター/サプレッサーバランス、サイトカイン量のデータベースを作成中である。

Cyclophosphamide とナイーブT細胞移入、Treg の除去を組み合わせ、皮膚腫瘍モデルで担癌マウスを治癒させることができた(左図)。

癌幹細胞の免疫抑制の機序については現在検討中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 10 件)

① 中田光(他 12 名 13 番目)、IgM-type GM-CSF autoantibody is etiologically a bystander but associated with IgG-type autoantibody production in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 査読有、2012、959-64

② 中田光 (他 23 名 23 番目)、Direct evidence that GM-CSF inhalation improves lung clearance in pulmonary alveolar proteinosis, *Respir Med*, 査読有、2012、284-93

③ 渡部聡、田中純太、太田毅、近藤利恵、田中洋史、各務博、市川紘将、古塩純、馬場 順子、宮林貴大、成田一衛、吉澤弘久、Clinical responses to EGFR-tyrosine kinase inhibitor retreatment in non-small cell lung cancer patients who benefited from prior effective gefitinib therapy: a retrospective analysis, *BMC Cancer*, 査読有、2011、1-7

④ 吉澤弘久(他 9 名 9 番目)Low-dose gefitinib treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring sensitive epidermal growth factor receptor mutations. *J Thorac Oncol*. 査読有、2011、1413-7

⑤ 宮林貴大、各務博、渡部聡、吉澤弘久、成田一衛、Vaccination with CD133(+) melanoma induces specific Th17 and Th1 cell-mediated antitumor reactivity against parental tumor, *Cancer Immunol Immunother*, 査読有、2011、1597-608

⑥ 中田光(他 23 名 6 番目)Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis, *N Engl J Med*, 査読有、2011、1595-606

⑦ 中田光 (他 26 名 27 番目)、Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for

pulmonary alveolar proteinosis, Am J Respir Crit Care Med、査読有、2010、1345-54

- ⑧ 中田光 (他 23 名 23 番目)、A cell-free assay to estimate the neutralizing capacity of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies, J Immunol Methods、査読有、2010、141-8
- ⑨ 三船大樹、渡部聡、近藤利恵、森山寛史、各務博、高田俊範、成田一衛、長谷川隆志、鈴木栄一、手塚貴文、喫煙再開により再燃を認めた急性好酸球性肺炎の 1 例、新潟医学会雑誌、2010、407-412.
- ⑩ 各務博、吉澤弘久 (他 8 名 10 番目)、Class III beta-tubulin expression in tumor cells is correlated with resistance to docetaxel in patients with completely resected non-small-cell lung cancer、査読有、2009、203-8

[学会発表] (計 6 件)

- ① 才田優、渡部聡、田中知宏、馬場 順子、市川絃将、古塩純、田中純太、各務博、吉澤弘久、成田一衛、Successful treatment of advanced tumors with chemo-immunotherapy: a combination of cyclophosphamide and inhibition of chemo-resistant immune suppressor cells、American association of cancer research、2012
- ② 馬場 順子、渡部聡、才田優、市川絃将、古塩純、田中純太、各務博、吉澤弘久、成田一衛、Irradiation and reconstitution with in vitro-expanded polyclonal T cells from naïve mice augments antitumor response、American association of cancer research、2011
- ③ 才田優、渡部聡、馬場 順子、市川絃将、古塩純、田中純太、各務博、吉澤弘久、成田一衛、Conditioning for cancer immunotherapy; ex vivo expanded T cells effectively develop into effectors in lymphopenic hosts、日本癌学会、2011
- ④ 馬場 順子、渡部聡、市川絃将、古塩純、宮林貴大、田中純太、田中洋史、各務博、吉澤弘久、成田一衛、Chemo-resistant regulatory T cells inhibit the augmentation of antitumor immunity during homeostatic T cell proliferation、American association of cancer research、2010
- ⑤ 馬場 順子、渡部聡、市川絃将、古塩

純、宮林貴大、田中純太、田中洋史、各務博、吉澤弘久、成田一衛、Regulatory T cells resistant to cytotoxic regimens prevent antitumor immunity during T cell homeostatic proliferation、日本癌学会、2010

- ⑥ 馬場 順子、渡部聡、市川絃将、古塩純、宮林貴大、田中純太、田中洋史、各務博、吉澤弘久、成田一衛、Depletion of radio-resistant peripheral regulatory T cells enhances the antitumor immune response during homeostatic proliferation、American association of cancer research、2009、

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡部 聡 (WATANABE SATOSHI)
新潟大学医歯学総合病院・特任助教
研究者番号：50529740

(2) 研究分担者

各務 博 (KAGAMU HIROSHI)
新潟大学・医歯学系・講師
研究者番号：30418686
吉澤 弘久 (YOSHIZAWA HIROHISA)
新潟大学医歯学総合病院・准教授

研究者番号：50282984
中田 光 (NAKATA KO)
新潟大学医歯学総合病院・教授
研究者番号：80207802
(3)連携研究者
()

研究者番号：