

令和元年6月5日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K07106

研究課題名(和文) IL-4をターゲットとした癌免疫療法の開発

研究課題名(英文) IL-4 blockade alters the tumor microenvironment and augments the response to cancer immunotherapy

研究代表者

城田 英和 (Shirota, Hidekazu)

東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：50451555

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：近年、抗CTLA-4抗体および抗PD-1抗体が癌の治療薬として承認され有望な成績をあげており、癌の新たな治療法として癌免疫療法が脚光をあびている。申請者は腫瘍免疫にフォーカスを当て研究しており腫瘍微小環境にIL-4というサイトカインの産生が上昇していることを見いだした。このIL-4が癌の抑制性の免疫を誘導していることを発見し、このシグナル経路を阻害すると抗腫瘍免疫が増強することを確認している。IL-4分子をターゲットとした創薬は作用機序も新しく、臨床使用での効果も期待されマウスを使用したトランスレーショナルな研究を経て、新たな癌免疫療法の開発につながるものと考えている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

1. 腫瘍内でIL-4が産生していることを確認しマウスを使った解析によりIL-4を産生するのは濾胞性T細胞であることを突き止めた。このIL-4を産生できなくする遺伝子改変マウスでは腫瘍の微小環境を変化させ抗腫瘍免疫の増加を認めた。このことはアメリカ癌学会の雑誌に受理され発表された。
2. このことから治療への応用を考え担癌マウスへの抗IL-4中和抗体の投与を行った。抗IL-4抗体は腫瘍微小環境を変化させ抗腫瘍免疫を増加させた。腫瘍の増大も抑えられた。興味深いことに他の免疫療法を組み合わせると治療効果に相乗効果が認められた。これについても腫瘍免疫の国際雑誌に受理され発表された。

研究成果の概要(英文)：Recent findings show that immune cells constitute a large fraction of the tumor microenvironment and that they modulate tumor progression. Clinical data indicate that chronic inflammation is present at tumor sites and that IL-4, in particular, is upregulated. Thus, we tested whether IL-4 neutralization would affect tumor immunity. Current results demonstrate that the administration of a neutralizing antibody against IL-4 enhances anti-tumor immunity and delays tumor progression. IL-4 blockade also alters inflammation in the tumor microenvironment, reducing the generation of both immunosuppressive M2 macrophages and myeloid-derived suppressor cells, and enhancing tumor-specific cytotoxic T lymphocytes. These findings suggest that IL-4 affects anti-tumor immunity and constitutes an attractive therapeutic target to reduce immune suppression in the tumor microenvironment, thus enhancing the efficacy of cancer therapy.

研究分野：腫瘍免疫

キーワード：腫瘍免疫 IL-4 マクロファージ 腫瘍微小環境 ヘルパーT細胞

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、抗 CTLA-4 抗体および抗 PD-1 抗体が癌の治療薬として承認され有望な成績をあげており、癌の新たな治療法として癌免疫療法が脚光をあびている。申請者は腫瘍免疫にフォーカスを当て研究しており腫瘍微小環境に IL-4 というサイトカインの産生が上昇していることを見いだした。この IL-4 が癌の抑制性の免疫を誘導していることを発見し、このシグナル経路を阻害すると抗腫瘍免疫が増強することを確認している。IL-4 分子をターゲットとした創薬は作用機序も新しく、臨床使用での効果も期待されマウスを使用したトランスレーショナルな研究を経て、新たな癌免疫療法の開発につながるものと考えている。

### 2. 研究の目的

近年我々は癌マウスモデルを用いて IL-4 というサイトカインが腫瘍所属リンパ節において産生が増加していることを発見した。様々な種類のヒトの腫瘍検体からも IL-4 の産生が上昇していることが過去に報告されている。我々の解析からある特殊な T 細胞が腫瘍を樹状細胞が認識することによって出現し、IL-4 を莫大に産生することを発見している。理研との共同研究によりこの T 細胞が IL-4 産生を欠損する特殊なコンディショナルマウスを入手し実験している。興味深いことにこのノックアウトマウスに腫瘍を接種するとマウスは腫瘍の成長が著しく遅くなることを発見した。これらマウスから得られた結果をもとに我々は IL-4、もしくはこの特殊な T 細胞が癌分子標的治療薬のターゲットとして臨床応用へ可能かどうか開発を進めていく。本研究は IL-4 にフォーカスを当て癌と免疫の関係を研究し、患者検体を使用し腫瘍周辺環境における慢性炎症と IL-4 のパターンを解析、IL-4 と T 細胞、ミエロイド由来抑制性細胞を誘導するメカニズム、さらに、その役割を明らかにしていく。

### 3. 研究の方法

(1) 当科で集められマイクロアレイで解析されたデータベース、または、マウス癌モデルの検体を使用し、IL-4 とその関連遺伝子発現レベルの解析や浸潤している免疫細胞を解析する。  
(2) 担癌マウスモデルを用いた抗 IL-4 抗体による腫瘍制御、メカニズム解明  
(3) 癌患者、マウスモデルから得られた免疫細胞の解析  
(1) に関してはすでに解析が進んでおり、予後不良因子、がん免疫療法におけるターゲットをピックアップしている。IL-4 が重要な因子であることを発見した。2) については1) の結果を基に IL-4、もしくは腫瘍進展に重要な因子をブロックしマウスモデルを用いて癌の免疫療法の開発を行う。(3) は(1) と(2) の結果からさらに詳細な解析をするべくマウスとヒトの腫瘍内免疫細胞を単離し解析を行う。

### 4. 研究成果

(1) 腫瘍内で IL-4 が産生していることを確認しマウスを使った解析により IL-4 を産生するのは濾胞性 T 細胞であることを突き止めた。この IL-4 を産生できなくする遺伝子改変マウスでは腫瘍の微小環境を変化させ抗腫瘍免疫の増加を認めた。このことはアメリカ癌学会の雑誌に受理され発表された。  
(2) このことから治療への応用を考え担癌マウスへの抗 IL-4 中和抗体の投与を行った。抗 IL-4 抗体は腫瘍微小環境を変化させ抗腫瘍免疫を増加させた。腫瘍の増大も抑えられた。興味深いことに他の免疫療法を組み合わせると治療効果に相乗効果が認められた。これについても腫瘍免疫の国際雑誌に受理され発表された。  
(3) 当科で集められ解析された大腸癌患者マイクロアレイデータベースの免疫学的な検討を行った。興味深いことにある群では免疫細胞の活性化と強い浸潤傾向が認められた。このとは抗 PD-1 抗体等の免疫療法の効果が期待できさらに深く解析することにより治療のターゲットを探索できる。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計8件)

- 1: Imai H, Saijo K, Komine K, Kawamura Y, Hiraide S, Umegaki S, Okada Y, Ohuchi K, Sato Y, Takahashi M, Takahashi S, Shirota H, Takahashi M, Ishioka C. Predictive factors for the efficacy of the second taxane treatment in patients with advanced cancer. *Cancer Manag Res*. 2018 Sep 17;10:3629-3636.
- 2: Okita A, Imai H, Takahashi M, Takahashi H, Umegaki S, Kawamura Y, Hiraide S, Ouchi K, Sato Y, Okada Y, Komine K, Saijo K, Takahashi S, Takahashi M, Shirota H, Ohori H, Gamoh M, Ishioka C. Efficacy and Safety of Trastuzumab in Combination with S-1 and Cisplatin Therapy for Japanese Patients with HER2-Positive Advanced Gastric Cancer: Retrospective Analysis. *Tohoku J Exp Med*. 2018 Jun;245(2):123-129.
- 3: Ouchi K, Takahashi S, Chikamatsu S, Ito S, Takahashi Y, Kawai S, Okita A, Kasahara Y, Okada Y, Imai H, Komine K, Saijo K, Takahashi M, Shirota H, Takahashi M, Gamoh M, Ishioka C. Retrospective analysis on the clinical outcomes of recombinant human soluble thrombomodulin for disseminated intravascular coagulation syndrome associated with solid tumors. *Int J Clin Oncol*. 2018 Aug;23(4):790-798.

- 4: Nie Y, He J, Shirota H, Trivett AL, Yang, Klinman DM, Oppenheim JJ, Chen X. Blockade of TNFR2 signaling enhances the immunotherapeutic effect of CpG ODN in a mouse model of colon cancer. *Sci Signal*. 2018 Jan 2;11(511). pii: eaan0790.
- 5: Ito SE, Shirota H, Kasahara Y, Saijo K, Ishioka C. IL-4 blockade alters the tumor microenvironment and augments the response to cancer immunotherapy in a mouse model. *Cancer Immunol Immunother*. 2017 Nov;66(11):1485-1496.
- 6: Takahashi M, Takahashi M, Komine K, Yamada H, Kasahara Y, Chikamatsu S, Okita A, Ito S, Ouchi K, Okada Y, Imai H, Saijo K, Shirota H, Takahashi S, Mori T, Shimodaira H, Ishioka C. The G8 screening tool enhances prognostic value to ECOG performance status in elderly cancer patients: A retrospective, single institutional study. *PLoS One*. 2017 Jun 22;12(6):e0179694.
- 7: Takahashi M, Komine K, Imai H, Okada Y, Saijo K, Takahashi M, Shirota H, Ohori H, Takahashi S, Chiba N, Mori T, Shimodaira H, Ishioka C. Efficacy and safety of gemcitabine plus docetaxel in Japanese patients with unresectable or recurrent bone and soft tissue sarcoma: Results from a single-institutional analysis. *PLoS One*. 2017 May 10;12(5):e0176972.
- 8: Shirota H, Klinman DM, Ito SE, Ito H, Kubo M, Ishioka C. IL4 from T Follicular Helper Cells Downregulates Antitumor Immunity. *Cancer Immunol Res*. 2017 Jan;5(1):61-71.

〔学会発表〕(計 19 件)

1. 梅垣翔, 城田英和, 石岡千加史: CpG ODN と TGF 阻害剤を併用する新規がん免疫療法の開発. 第 52 回制癌剤適応研究会. 神戸. 2019 年 3 月 15 日. シンポジウム
2. 笠原佑記, 城田英和, 石岡千加史: 網羅的遺伝子発現解析による 進行・再発大腸癌の免疫学的特徴の検討. 東北大学腫瘍内科 九州大学血液・腫瘍・心血管内科合同研究会プログラム 第 2 回腫瘍内科医交流セミナー. 福岡. 2019 年 2 月 22 日. 研究発表
3. 笠原佑記, 城田英和, 石岡千加史: Contribution of Fc R1IB to creating a suppressive tumor microenvironment. 平成 30 年度先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会. 滋賀県. 2019 年 1 月 31 日. ポスター
4. 笠原佑記, 城田英和, 石岡千加史: Contribution of Fc R1IB to creating a suppressive tumor microenvironment. 第 151 回東北大学加齢医学研究所集談会. 仙台. 2019 年 1 月 25 日. 一般口演
5. 笠原佑記, 城田英和, 石岡千加史: Fc R1IB の抑制性腫瘍微小環境形成への役割. 第 77 回日本癌学会学術総会. 大阪. 2018 年 9 月 27 日. 口演
6. 城田英和, 小峰啓吾, 石岡千加史: 東北大学における未来型医療創生とがんゲノム医療への取り組み. 第 16 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 神戸. 2018 年 7 月 20 日. シンポジウム
7. 笠原佑記, 城田英和, 石岡千加史: 腫瘍微小環境における FC R1IB の役割. 第 22 回日本がん分子標的治療学会学術集会. 東京. 2018 年 5 月 16 日. ワークショップ
8. Kasahara, Y., Shirota, H., Ishioka, C.: Contribution of Fc R1IB to creating suppressive tumor microenvironment. AACR 2018, April 17, 2018. Chicago, USA. Poster
9. 城田英和: 免疫チェックポイント阻害薬の副作用対策マネジメント. 東北がんネット・東北次世代がんプロ・T-CORE・ニプロ(株)共催 特別講演会. 仙台. 2018 年 3 月 17 日. 特別講演
10. 城田英和: 胃癌治療における免疫チェックポイント阻害薬の位置づけ. 腫瘍免疫シンポジウム. 仙台. 2018 年 2 月 3 日. 講演
11. 城田英和: 治療する人として～医師の立場から～. 市民公開講座 正しく知ろうあなたに最適ながん医療～情報があふれる社会で～. 仙台. 2017 年 11 月 4 日. 講演
12. 笠原佑記, 城田英和, 石岡千加史: Fc R1IB の腫瘍微小環境形成への役割. 第 76 回日本癌学会学術総会. 横浜. 2017 年 9 月 28 日. ポスター
13. 城田英和, 伊藤祝栄, 石岡千加史: 濾胞性ヘルパー T 細胞から産生される IL-4 は抗腫瘍免疫を抑制する. 第 21 回日本がん分子標的治療学会学術集会. 福岡. 2017 年 6 月 15 日. ポスター
14. 笠原佑記, 城田英和, 井上正広, 高橋信, 石岡千加史: 網羅的遺伝子発現解析による進行・再発大腸癌の免疫学的特徴の検討. 第 114 回日本内科学会総会. 東京. 2017 年 4 月 15 日. ポスター
15. 笠原佑記, 城田英和, 井上正広, 高橋信, 石岡千加史: 大腸癌網羅的遺伝子発現解析による免疫学的な検討. 第 54 回日本癌治療学会学術集会. 横浜. 2016 年 10 月 22 日. ミニシンポジウム
16. 笠原佑記, 石岡千加史, 下平秀樹, 高橋雅信, 高橋信, 城田英和, 高橋昌宏, 今井源, 小峰啓吾, 西條憲, 近松園子: 切除不能進行再発大腸癌における trifluridine/tipiracil hydrochloride と regorafenib 投与例の効果と安全性に関する後方視的検討. 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 神戸. 2016 年 7 月 28 日. 口演
17. 笠原佑記, 小峰啓吾, 下平秀樹, 城田英和, 高橋雅信, 高橋信, 高橋昌宏, 石岡千加史: 切除不能進行再発大腸癌における TAS-102 と regorafenib 投与例の高価と安全性に関する後方

視的検討 . 第 113 回日本内科学会総会 . 東京 . 2016 年 4 月 17 日 .

18. Ito, S. ,Shirota, H. ,Ishioka, C.: IL-4 modulate the tumor microenvironment and response to cancer therapies . AACR 2016 , Apr 18 , 2016 . New Orleans, USA . Poster

19. Shirota, H. ,Klinman, D. M. , Ito, S. , Ishioka, C. : IL-4 derived from T follicular helper cells in tumor draining lymph nodes regulate myeloid cell properties and anti-tumor immunity . AACR 2016 , Apr 18 , 2016 . New Orleans, USA . Poster

〔図書〕(計 2 件)

1. 城田英和: 13 がん免疫療法 1 .がん免疫療法 .新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために に 改訂第 5 版 . 南江堂 . 242-245 . 2018 年

2. 城田英和: 【がん分子標的薬の効果と副作用-期待される効果と評価-】 がん分子標的薬の副作用と対策 免疫学的副作用と対策 . 日本臨床 . 1430-1434 . 2017 年

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。