

令和元年6月26日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10421

研究課題名(和文)NF- Bと免疫寛容 -がん増殖抑制効果と臓器移植後拒絶反応の抑制-

研究課題名(英文)Nuclear factor kappa B and tolerance -Immunosuppression of cancer growth and post-organ transplant-

研究代表者

落合 高德(Ochiai, Takanori)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・非常勤講師

研究者番号：20447486

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では難治癌である肝胆膵領域悪性疾患のうち、肝細胞癌・大腸癌肝転移に注目、高度進行癌、再発癌に対しても手術を主軸とした積極的な集学的治療が治療成績の向上につながることを改めて明らかにした。また、肝細胞癌では摘出標本の免疫染色によるPD-L1抗体陽性が門脈侵襲、胆管侵襲とともに予後規定因子のひとつであることを同定、肝細胞癌術後患者の新規予後予測スコアリングモデルを構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現代の医療において、難治癌、高度進行癌、再発癌に対する治療方針は、施設により手術適応も異なるのが現状であり、手術経験や技量のほか、治療戦略も治療成績に大きく影響を及ぼす因子である。本研究では、肝細胞癌やステージIVである大腸癌肝転移といった難治癌に対して、積極的な手術療法を中心とした集学的治療が有効であることをあらためて明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Hepato-Biliary-Pancreatic cancer is still difficult to cure, therefore multidisciplinary treatment is required. The treatment results of intractable cancer, far advanced cancer and recurrent cancer such as Hepato-Biliary-Pancreatic malignancy varies in institutions, depending on surgical technique, experiences and treatment strategy at present. In this study, we clarified that multidisciplinary treatment mainly on aggressive surgical treatment with chemotherapy was effective for an intractable cancer such as the colorectal liver metastases and hepatocellular carcinoma.

研究分野：外科

キーワード：肝細胞癌 大腸癌肝転移

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

1. 研究開始当初の背景

Nuclear Factor - kappa B (NF- κ B)は炎症、免疫に深く関与する重要な転写因子のひとつで、Rel- homology domain を N 末端にもつタンパク質ファミリーの総称である。哺乳類ではすべての種類の細胞に存在し、刺激前には inhibitor of kappa B (I κ B) ファミリーとよばれる阻害蛋白質に捕らえられて細胞質に存在するが、TNF- α などの刺激により I κ B がリン酸化、分解されることで NF- κ B は核内に移行して活性化され、免疫反応、細胞分化、増殖など重要な生命現象に関わる遺伝子の発現を制御する。また、NF- κ B は T 細胞の活性化、増殖、特にカルシニューリン-NFAT を介さない CD3/CD28 の活性化、costimulatory signal を介した CD40 刺激による B リンパ球活性化、自然免疫活性化及び抗原提示細胞である樹状細胞の活性化を制御している。近年、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体や抗 CTLA-4 抗体といった免疫チェックポイント阻害剤が臨床導入され、注目を集めているが、NF- κ B がマクロファージの PD-1 を制御することも知られている。

(1) 癌細胞は NF- κ B 活性を抑制することによりアポトーシスが誘導されるため、NF- κ B またはその活性化経路上の分子が、新たな治療標的となりうる可能性が示唆されている。成人 T 細胞白血病、ホジキンリンパ腫といった造血系悪性腫瘍や、乳癌、前立腺癌、肺癌、大腸癌、膵癌などの固形癌において、NF- κ B の恒常的活性化が報告されている。また、従来用いられている抗癌剤が NF- κ B を活性化することも知られている。このことは、NF- κ B の活性化抑制による従来の抗癌剤との併用による synergistic な腫瘍縮小効果と、当初は腫瘍縮小効果を認めた抗癌剤が無効になった時のセカンドラインとしての抗腫瘍効果を期待させる。また、NF- κ B シグナル伝達経路上の分子の腫瘍抑制効果を免疫学的に解析、治療標的を明らかにし、癌免疫療法の問題点である免疫寛容を人為的に解除することは、より効果的かつ、副作用が少ない化学療法の臨床応用につながる。

(2) カルシニューリン阻害剤の導入以降、急性拒絶反応の抑制が可能になった。同時に、拒絶反応における細胞内のシグナル伝達機構をも明らかにした。その一方、カルシニューリン阻害剤を含めた従来の免疫抑制剤は、感染症や二次性発癌、代謝異常などの合併症を併発することが問題となっている。そこで、従来の免疫抑制剤とは異なる新たな機序による拒絶反応抑制が必要とされている。また、近年、大動物を用いた実験において、照射、抗 T リンパ球抗体、costimulatory blockade により免疫寛容の誘導が報告されたものの、移植医療の究極の目標であるドナー抗原に対する免疫反応を特異的に抑制する“免疫寛容の誘導”は臨床的には未解決のままである。

2. 研究の目的

肝胆膵外科領域においては、膵癌、肝癌、胆管癌といった難治癌の治療、肝移植をはじめとした臓器移植の治療成績改善が 2 大課題である。われわれは、NF- κ B 活性の抑制による肝癌、胆管癌、膵癌における抗腫瘍抑制効果と抗癌剤感受性増強効果、免疫寛容の解除、臓器移植における新規拒絶反応抑制薬の開発と免疫寛容の誘導を研究する。特に、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体といった免疫チェックポイント阻害剤の臨床応用で再注目されている costimulatory signal と NF- κ B の関連性の解明を主題とする。

3. 研究の方法

(1) 手術、局所焼灼術、肝動脈化学動脈塞栓術、肝動注療法、ソラフェニブなどの分子標的治療薬といった種々の治療法により、再発に対しても繰り返し治療が選択可能である肝細胞癌に注目した。肝細胞癌再肝切除施行症例、局所焼灼術後肝切除施行症例を対象として臨床病理学的特徴の検討を行い、さらに肝細胞癌手術施行症例の検体を免疫チェックポイント分子である PDL1 抗体にて免疫染色を行った。また、門脈腫瘍栓や下大静脈腫瘍栓を伴った高度進行肝細胞癌や肝細胞癌腹膜播種症例を対象として臨床病理学的特徴の検討を行った。

(2) 近年、化学療法の進歩に伴い大腸癌全体に対する治療成績は改善してきてはいるものの、ステージ IV である大腸癌肝転移の治療成績は依然向上の余地を認める。大腸癌肝転移症例に対しては肝転移に対する術前・術後補助化学療法がトピックになっているが、いまだ一定の見解は得られていない。大腸癌肝転移切除例と非切除例における臨床病理学的検討と有効な集学的治療の解析を retrospective に行った。

4. 研究成果

(1) 肝細胞癌再肝切除施行例では、初回肝切除時の分化型、再肝切除時の門脈侵襲、胆管侵襲、ミラノ基準が、また、局所焼灼術後肝切除施行症例においても分化型、門脈侵襲、胆管侵襲が予後規定因子となっていることを明らかにした。さらに肝細胞癌手術施行症例の検体を免疫チェックポイント分子である PDL1 抗体にて免疫染色を行い、前述の分化型、門脈侵襲、胆管侵襲も含めた臨床病理学的因子も含めて検討、PDL1 陽性が門脈侵襲、胆管侵襲とともに予後規定因子のひとつであることを同定、肝細胞癌術後患者の新規予後予測スコアリングモデルを構築した。

(2) 下大静脈腫瘍栓や門脈腫瘍栓を伴った高度進行肝細胞癌や肝細胞癌腹膜播種症例では、腫瘍

の完全切除できた場合には長期生存が期待できることを明らかにし、術前診断にて完全切除が可能と判断した症例には積極的に手術が有効であることを明らかにした。

(3)大腸癌肝転移症例における臨床病理学的検討を行った。肝切除率上昇が大腸癌肝転移患者全体治療成績を改善させるばかりか、肝切除患者の治療成績も改善させること、肝切除患者に対する周術期化学療法が有効であること、肝切除後再発までの期間が長いほど生存期間が長いことを明らかにし、われわれは、肝切除が唯一の根治を望める治療法であること、周術期化学療法と肝切除の併用療法が肝切除単独よりも有効であることを明らかにした。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 8 件)

Akahoshi K, Ochiai T, Takaoka A, Kitamura T, Ban D, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M. Emergency Cholecystectomy for Patients on Antiplatelet Therapy. 査読有 American Surgeon. 2017; 83(5); 486-490

Ohata Y, Shimada S, Akiyama Y, Mogushi K, Nakao K, Matsumura S, Aihara A, Mitsunori Y, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Arii S, Tanabe M, Tanaka S. Acquired Resistance with Epigenetic Alterations Under Long-Term Antiangiogenic Therapy for Hepatocellular Carcinoma. Molecular Cancer Therapy. 査読有 2017 ;16(6):1155-1165. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0728.

Oba A, Shimada S, Akiyama Y, Nishikawaji T, Mogushi K, Ito H, Matsumura S, Aihara A, Mitsunori Y, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Asahara H, Kaida A, Miura M, Tanabe M, Tanaka S. ARID2 modulates DNA damage response in human hepatocellular carcinoma cells. 査読有 Journal of Hepatology. 2017;66(5):942-951. doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.026.

〔学会発表〕(計 1 7 件)

Takanori Ochiai, Takafumi Shigeno, Masayoshi Sakano, Takahiro Igaki, Norimichi Chiyonobu, Itaru Saito, Katsumasa Saito, and Shigeru Yamazaki The optimal surgical management for colorectal liver metastases in the era of multidisciplinary treatment. 14th Annual Academic Surgical Congress 2019

Takanori Ochiai, Satoru Iida, Shigeru Yamazaki Combination of liver resection and perioperative chemotherapy prolonged the survival of patients with colorectal liver metastases. Society of Surgical Oncology 71st Annual Cancer Symposium 2018

Takanori Ochiai, Takafumi Shigeno, Masayoshi Sakano, Takahiro Igaki, Norimichi Chiyonobu, Itaru Saito, Katsumasa Saito, and Shigeru Yamazaki Treatment strategy of colorectal cancer with liver metastases based on the response and the survival rates by chemotherapy. Asian Pacific Digestive Week 2018

Takanori Ochiai, Hiroaki Ono, Yusuke Mitsunori, Satoshi Matsumura, Daisuke Ban, Atsushi Kudo, Shinji Tanaka, and Minoru Tanabe Clinicopathologic analysis of intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation therapy treated with hepatic resection. World Congress of Surgery 2017

Takanori Ochiai, Daisuke Asano, Jun Yoshino, Shuichi Watanabe, Yoshiya Ishikawa, Norimichi Chiyonobu, Yuki Mizuno, Taku Sato, Hiroki Ueda, Yasuhito Iwao, Hiroaki Ono, Yusuke Mitsunori, Satoshi Matsumura, Daisuke Ban, Atsushi Kudo, Shinji Tanaka, and Minoru Tanabe Surgical strategy of hepatic resection with inferior vena cava resection for liver cancers. 12th Annual Academic Surgical Congress 2017

〔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 :

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：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：山岡 昇司

ローマ字氏名：(YAMAOKA, syoji)

所属研究機関名：東京医科歯科大学

部局名：大学院医歯学総合研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：90263160

研究分担者氏名：田中 真二

ローマ字氏名：(TANAKA, shinji)

所属研究機関名：東京医科歯科大学

部局名：大学院医歯学総合研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：30253420

研究分担者氏名：田邊 稔

ローマ字氏名：(TANABE, minoru)

所属研究機関名：東京医科歯科大学

部局名：大学院医歯学総合研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：50197513

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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。