

令和元年6月18日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20202

研究課題名(和文) 卵巣癌進展におけるケモカイン受容体CCR5の病態生理学的役割と新規標的治療の開発

研究課題名(英文) Pivotal roles of CCR5 for the tumor progression in ovarian cancer

研究代表者

小林 彩 (Kobayashi, Aya)

和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：50596971

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：癌の微小環境との共通点が多いとされる創傷治癒過程においてEPCやfibrocyteの局所への動員に重要で血管新生や線維化に關与するとの報告のあるCCR5に着目した。CCR5KOマウスで有意な腫瘍縮小効果を認め、CCR5の癌進展への關与が明らかとなった。そのメカニズムとして、宿主CCR5が癌微小環境において、マクロファージや線維芽細胞を動員し腫瘍血管新生を介して、癌細胞と相互作用して癌の増殖・進展に關与していることが示唆された。さらに、truncated CCL5はCCR5とそのリガンド間のシグナルを阻害することで腫瘍発育を減弱させ、治療効果があることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大腸癌や肺癌などほかの癌腫においてCCR5システムが血管新生や線維化に關し、癌増殖と關連するとの報告はいくつかあるが卵巣癌を対象にしたものは認めていなかった。今回マウス卵巣癌モデルにおいて宿主CCR5が微小環境における腫瘍血管新生や腫瘍関連線維芽細胞増生に關し、CCR5の癌進展への關与が明らかとなった。卵巣癌である程度成果を挙げることができたため、今後多くの化学療法抵抗性の固形癌患者の生存率、QOL改善につながる可能性があり、新たな治療戦略の開発に貢献することが期待できる。

研究成果の概要(英文)：Tumor progression was suppressed in Ccr5^{-/-} mice with intraperitoneal/subcutaneous injections of ID8 cells compared with WT mice. The chemotactic roles of CCR5 and CCL5 recruit TAMs and CAFs into the tumoral area, leading to the assemblage of tumor microenvironment-favoring cancer cells. Both TAMs and CAFs express CCR5 and supply other growth factors to cancer cells in return, which promotes close communication and interaction between cancer cells and TAMs/CAFs. A (t)RANTES/CCL5 was therapeutically effects on tumor growth by blocking CCR5-mediated signals in this model. As a result, CCR5 signaling in the tumor microenvironment may be responsible for disease progression.

研究分野：産婦人科

キーワード：CCR5 癌微小環境 卵巣癌

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

1. 研究開始当初の背景

卵巣癌は半数以上がadvanced stageで発見され、約8割が再燃・再発し、それらに対する有効な治療法がなく婦人科癌の中で最も予後不良である。近年化学療法 of 進歩により、早期の卵巣癌や短期予後は改善されたとはいえ腹膜播種やリンパ節転移を伴う進行期症例や再発例の予後は依然として不良のままである。このような進行癌、再発・難治性症例に対して長期生存に寄与するような新たな治療法の開発が求められている。従来の手術/化学療法に加え、新規予後規定分子マーカーの同定と、それらをターゲットとする分子標的薬の開発や、化学療法との併用可能で有害事象の少ない新規免疫療法 of 開発が期待されている。癌が増殖・進展するためには、癌微小環境の構築が不可欠である。固形癌組織中の線維芽細胞・血管内皮細胞などいわゆるストローマ細胞と白血球は、癌細胞との相互作用を介してケモカインをはじめとするサイトカインなどの生理活性物質を産生し、産生された各種因子は癌の増殖進展転移に重要な役割を果たしている。

これまで我々はマウス卵巣癌腹膜播種モデルを用いて免疫寛容分子であるトリプトファン代謝酵素 (IDO) の癌微小環境内における役割について研究し、IDOが卵巣癌の免疫寛容に関与し播種の促進、生存期間の短縮に寄与するメカニズムを解明し、抗癌剤とIDO阻害剤の併用が有効な治療となりえることを報告した (Tanizaki, Kobayashi, et al, Cancer Sci. 2014; 105: 966)。また、担癌マウスにおいてJAK/STAT1経路の阻害により、腫瘍重量の減少、生存期間の延長を認め、卵巣癌の発育進展が抑制された。そのメカニズムとして、腫瘍細胞が産生する免疫寛容誘導分子であるIDO発現の抑制を介した癌微小環境内の免疫寛容状態の回復と、種々の抗腫瘍性サイトカイン発現の増強などにより癌に有利な微小環境の構築が妨げられることが考えられた。これまで癌抑制因子と捉えられているSTAT1の二面性の可能性を明らかにし、JAK/STAT1経路が卵巣癌の進展に対する治療的意義を持つことを明らかにした (Kobayashi, Eur J Pharmacol. in press)。今回申請者は癌微小環境における癌細胞と間質細胞との相互作用の検討をさらに進めるため、卵巣癌におけるケモカイン・ケモカイン受容体の役割に着目し、それらを標的とする新規分子標的治療法開発のための研究を企画した。ケモカインは感染症・癌を含む炎症・免疫反応において白血球の遊走・走化性に携わる重要な液性因子であり、種々の疾患においてケモカインとその受容体の重要性が明らかにされている。現在ケモカイン・ケモカイン受容体システムを標的とした低分子阻害剤やヒト型化抗体などの薬剤開発が進められている。現在臨床応用に至っているものに、造血幹細胞移植時の造血幹細胞動員促進剤としてCXCR4阻害薬 (Plerixafor), ATL治療薬として抗CCR4抗体 (Mogamulizumab) がある。その中でCCR5は、HIVウイルスの細胞侵入の共受容体として発見され、CCR5阻害剤 (Maraviroc) は現在HIV-1治療薬として臨床応用されている (Yoshie, 日本臨床免疫学会誌. 2013; 36:189)。さらにCCR5は、組織修復や線維化過程において骨髄由来の間葉系前駆細胞であるendothelial progenitor cell や fibrocyte の局所への集積に重要であり、血管新生や線維化に関するとの報告がある (Ishida, J Clin Invest. 2012; 122: 711, Ishida, Am J Pathol. 2007; 170: 843)。このように様々な病態においてCCR5の生理学的役割について報告されている。そこで我々は卵巣癌増殖進展においても宿主細胞におけるCCR5が何らかの重要な役割を担っているという仮説のもとに、本研究を立案した。癌細胞と間質細胞の相互作用にCCR5がどのように関与するかを解析し、宿主細胞におけるCCR5を介したケモカインシステ

ムが卵巣癌増殖進展における病態生理学的役割の解明し、最終的には卵巣癌発育における腫瘍関連因子の同定とそれらを標的にした新たな治療薬の開発を目指した。

2. 研究の目的

卵巣癌は半数以上が腹膜播種を伴うadvanced stage で発見され、進行症例に対する治療法は腫瘍減量手術と化学療法であるが、大半が再燃し長期予後の改善を認めない。癌の増殖・進展には癌微小環境の構築と宿主免疫機構からの逃避や免疫寛容の獲得が必須である。癌細胞と間質細胞の相互関係、癌の増殖進展の分子メカニズムについて解明することが、難治性症例に対する新たな治療戦略確立の一助となる。申請者らは、ケモカインレセプターの一つであるCCR5に着目し、卵巣癌微小環境における病態生理学的役割を解明し、最終的には卵巣癌に対する新規分子標的治療の確立を目指すことを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

CCR5 ノックアウトマウスを用いた卵巣癌モデルを確立し、CCR5 遺伝子発現欠損による腫瘍発育への影響を検証する。また癌微小環境内のCCR5 発現細胞の同定と癌細胞-間質細胞の相互作用に対するCCR5 ケモカインシステムの関与、腫瘍関連分子発現との関連について解析する。次に野生型坦癌マウスにCCR5 阻害作用を示すvector を導入し、control vector 導入群と腫瘍発育について比較し抗腫瘍効果について分子病理学的に検討し、CCR5 ケモカインシステムが卵巣癌の標的治療の軸となり得るか検証する。ヒト卵巣癌におけるCCR5 ケモカインシステムと臨床所見（病期、予後など）との関連性についても検討した。

4. 研究成果

腹腔内移植モデルでKOはWTと比較し、腹水量及び腹腔内播種数が有意に減少した。皮下腫瘍モデルで腫瘍はday13まで両群において同程度に発育し、WTでは時間経過と共に腫瘍はさらに増大したが、KOは腫瘍が退縮し、day20以降肉眼的に腫瘍が消失した。腫瘍組織内のVEGF, MMP2, t-PA, Col1a1, HGF, FGFの遺伝子発現レベルはKOで有意に抑制された。またKOでは腫瘍組織内へのマクロファージの浸潤、線維化、血管新生が有意に減弱した。腫瘍組織内のマクロファージと線維芽細胞はともにCCR5を発現していた。最後にtruncated CCL5 vector投与群において皮下腫瘍の発育がcontrol群に比べ有意に減弱した。

以上より、CCR5KO マウスで有意な腫瘍縮小効果を認め、CCR5 の卵巣癌進展への関与が明らかとなった。そのメカニズムとして、癌微小環境で産生されるケモカインが、CCR5 陽性の炎症細胞や線維芽細胞の動員と、それに伴う腫瘍血管新生や癌間質線維化に関与していることが示唆された。

5. 主な発表論文等

執筆中

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 0件)

〔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：
ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：
職名：
研究者番号（8桁）：

(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。