

令和元年6月17日現在

機関番号：10105

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2017～2018

課題番号：17H06484

研究課題名（和文）異なる腫瘍間でのTLR3特異的アジュバント治療著効性の違いを決定付ける機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism which determines the difference in the therapeutic efficacy of TLR3-specific adjuvant among different tumors

研究代表者

武田 洋平（Takeda, Yohei）

帯広畜産大学・グローバルアグロメディシン研究センター・特任助教

研究者番号：30804447

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、マウスを用いた腫瘍退縮実験においてTLR3アジュバントの治療著効性が腫瘍種によって異なる原因の解明を試みた。前年度は異なる腫瘍細胞を移植したマウスを用い、腫瘍細胞における免疫抑制性分子PD-L1やMHC class I分子の発現量などが治療奏功性に影響を与える可能性を示した。当該年度においては、腫瘍内に浸潤している各種免疫細胞上のPD-L1発現量が各種腫瘍移植マウスで異なることを示した。また、TLR3アジュバントと腫瘍抗原の投与に加え、抗PD-L1抗体を併用投与することで各種腫瘍移植マウスで治療効果が増強することを明らかとした。なお本研究成果を国際学術雑誌において発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、宿主の免疫機能の活性化ががんの退縮に重要であることが明らかとなり、抗腫瘍免疫療法が盛んに研究されるようになった。しかし、抗腫瘍免疫療法が奏功する患者が存在する一方、治療効果が認められない患者も一定数存在している。本研究では、異なる腫瘍種においてどのような要因が免疫賦活剤であるTLR3アジュバント療法に対する治療奏功性に影響を与えるかを解析した。本研究は抗腫瘍免疫療法が適用可能な患者における奏功率を上昇させるのみならず、これまで適用不可であった患者にも広く治療を提供するための学術的知見の蓄積に寄与するものである。

研究成果の概要（英文）：In this study, I tried to elucidate the factors affecting the therapeutic efficacy of TLR3 adjuvant among different tumors. In the previous study, I elucidated that the expression levels of PD-L1, which is immunosuppressive molecule, and MHC class I molecule on each tumor cell affect the therapeutic efficacy. In the present study, We elucidated that the PD-L1 expression level on tumor-infiltrating immune cells are different among various types of tumor-bearing mice. We also showed that the co-administration of anti-PD-L1 antibody enhance the efficacy of TLR3 adjuvant+tumor antigen therapy. This finding has been published on an academic journal.

研究分野：免疫学

キーワード：抗腫瘍アジュバント TLR3アゴニスト 抗PD-L1抗体療法 抗腫瘍免疫

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、宿主の免疫応答を活性化し腫瘍を退縮させる抗腫瘍免疫療法の有効性が証明され、当該領域の研究は現在非常に盛んになっている。しかし抗腫瘍免疫療法に対する応答性は各患者により様々であり、治療が奏功する患者がいる一方、治療が奏功しない患者も数多く存在している。このような治療奏功性に影響を与えるファクターの一つとして、対象となるがん種の違いが挙げられる。しかし、治療感受性のがん種と治療抵抗性のがん種の性質を決定づける要因は未だ完全には解明されていなかった。

2. 研究の目的

免疫賦活剤である TLR3 リガンドは効果的な抗腫瘍免疫アジュバントとして注目されている。しかし、TLR3 アジュバント療法が奏功するがん種と奏功しないがん種が存在する。本研究では、異なるがん種間で TLR3 アジュバントの治療奏功性を決定付ける機構の解明を目指すことを目的とした。

3. 研究の方法

リンフォーマ、メラノーマ、肺がんといった種類の異なる3種の腫瘍株（ただしこれらの株は共通の腫瘍抗原を発現している）をそれぞれマウスに移植し、TLR3アジュバント治療（TLR3アジュバントと腫瘍抗原の併用投与）に対する有効性を比較した。更にリンフォーマ株においては、遺伝子修飾により免疫抑制性分子であるPD-L1を高発現させた株についても治療効果を評価した。治療効果は腫瘍体積の推移や死亡率により評価した。次に、これらがん種を移植したマウスにおいて、腫瘍細胞や免疫細胞における抗腫瘍免疫に関わる分子発現等を評価した。またリンフォーマおよびメラノーマについては、TLR3アジュバントと腫瘍抗原の投与に加え、抗PD-L1抗体を併用投与した際の治療効果の増強の有無を評価した。

4. 研究成果

PD-L1を高発現していないリンフォーマ移植モデルでは、腫瘍の退縮が強く誘導され、腫瘍が完全に消失する個体が認められた。PD-L1高発現株においても腫瘍の退縮が認められたが、その程度は弱く完全な消失は認められなかった。また、メラノーマ株においては腫瘍は退縮しなかったものの増殖抑制効果が認められた。しかし、肺がん株においては有意な抗腫瘍効果は認められなかった。また、それぞれの腫瘍細胞における各種分子発現を解析した結果、最も治療応答性が強かったリンフォーマ株ではPD-L1発現レベルが低く、細胞傷害性T細胞の標的となる際に必須のMHC class I分子の発現が高かった。一方、メラノーマや肺がん株ではPD-L1発現が高く、MHC class I発現が低いことが示された。また、メラノーマや肺がん細胞移植マウスではリンフォーマ移植マウスと比較し、腫瘍組織内に浸潤している免疫細胞におけるPD-L1分子の発現が高い傾向が認められた。また、PD-L1を高発現させたリンフォーマやメラノーマ移植マウスでは、TLR3 + 腫瘍抗原の投与の際に抗PD-L1抗体を併用投与することで抗腫瘍効果が増強することを明らかとした。以上、本研究により、腫瘍細胞に発現しているPD-L1やMHC class I、また腫瘍内浸潤免疫細胞に発現しているPD-L1の発現量がTLR3アジュバント治療に対する治療奏功性に影響する可能性が示唆された。また、TLR3アジュバント療法と抗PD-L1抗体療法を併用することで、より多くのがん種に対して抗腫瘍効果を発揮できることを明らかとした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件):

Takeda Y, Yoshida S, Takashima K, Ishii-Mugikura N, Shime H, Seya T, Matsumoto M. Vaccine immunotherapy with ARNAX induces tumor-specific memory T cells and durable anti-tumor immunity in mouse models. Cancer Science 109, 2119-2129, 2018. (査読有)

〔学会発表〕(計 1 件):

武田洋平、松本美佐子、瀬谷司: TLR3 特異的な抗腫瘍アジュバントである ARNAX は効果的に腫瘍を退縮させ、免疫記憶を誘導する。第 161 回日本獣医学会学術集会, つくば, 2018.9.11.-13. (発表日:2018.9.12.), 発表番号: DIO-6

〔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: 無し

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：無し

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。