

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10534

研究課題名(和文) 癌浸潤におけるfunctional switch機構の解明：TGF- 新規作用

研究課題名(英文) Critical role of TGF-beta for functional switch in cancer invasion

研究代表者

藤井 孝明 (FUJII, TAKAAKI)

群馬大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：40507331

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：血管新生因子VEGFの乳癌における腫瘍進展は、PDGF-mTOR-VEGF経路を介し、VEGFが腫瘍直接的に作用している。VEGFは、血管新生を誘導する抗癌剤であるエリブリンの作用機序に關与する可能性があり、乳癌におけるエリブリンとVEGF発現の關連を検討し、エリブリンの進行再発乳癌における新規転移抑制効果を認める。VEGFと腫瘍免疫の關連について検討し、VEGF発現がPD-L1発現に關連しており、腫瘍におけるVEGF発現はPD-L1発現やTILsに關与し、腫瘍免疫を抑制している。FDG集積は炎症と關連するが、TILs発現、PD-L1発現とFDG集積と關連し、腫瘍微小環境を反映している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の成果は、VEGFの血管新生作用に加え、腫瘍での作用、癌微小環境における役割を示すものである。特にFDG-PETやVEGF発現が腫瘍微小環境の状態を反映するとともに、免疫チェックポイント阻害剤のバイオマーカーとなりうることを示す重要なデータであると考えている。現在TGF- と、VEGF発現、FDG集積や、TILsについて検討しており、腫瘍増殖、微小環境、免疫応答のメカニズムの本質に迫る可能性があると考えている。

研究成果の概要(英文)：VEGF effect on cancer growth and development. We demonstrated that eribulin has a potential antitumor mechanism to prevent new metastases in patients with metastatic breast cancer. VEGF expression is associated with PD-L1 and may be predictive of immunological features and biomarkers of immune checkpoint inhibitors in cases with breast cancer. Our study demonstrated that the finding of preoperative FDG uptake in breast cancer reflected the grades of TILs and the expression of PD-L1 in the primary tumor. These findings indicate that FDG uptake may be predictive of immunological features (including TILs and PD-L1 expression) in addition to aggressive features among patients with breast cancer.

研究分野：乳癌、腫瘍血管新生

キーワード：腫瘍血管新生 乳癌 VEGF PD-L1 FDG-PET

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

癌細胞の浸潤性発育は細胞の運動性と相関することが知られており、特に Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT: 上皮間葉移行)は運動性の獲得に関与し、TGF- β が中心的な役割を担っている。一方で、TGF- β には上皮細胞抑制作用があるが、その増殖抑制作用の分子機構は十分に解明されていない。癌の進展には癌細胞の増殖、浸潤が必要であるが、我々は腫瘍辺縁の浸潤部では増殖能が低下していることを明らかにしており、癌細胞は増殖と浸潤は同時に起こるのではなく、腫瘍進展の局面において増殖、浸潤という function を switch させている可能性がある。我々は EMT 誘導作用がある TGF- β による PDGF-AA/VEGF 機構を抑制する新規作用をすでに見出している。

2. 研究の目的

本研究では癌細胞における VEGF、PDGF 機構、上皮間葉移行 (EMT) に着目し、癌に対する新たな治療ターゲットを見出すことを目的とする。血管新生作用を有するエリプリンの EMT の関連を評価するとともに、VEGF の腫瘍微小環境への作用や、腫瘍微小環境に影響すると考えられる PD-L1 や腫瘍リンパ球浸潤 (TILs) の作用、評価法を検討する。

3. 研究の方法

乳癌細胞株 MCF-7 を用い、mTOR 阻害剤の抗腫瘍効果と VEGF 発現への影響を検討する。エリプリンの VEGF 発現への影響と、EMT の影響として、エリプリン投与による新規転移について検討する。VEGF 発現と腫瘍リンパ球浸潤 (TILs)、PD-L1 との関連、FDG-PET と微小環境因子: 炎症を反映する NLR、PLR との関連、免疫を反映する TILs、PD-L1 の発現との関連を検討する。

4. 研究成果

血管新生因子 VEGF の乳癌における腫瘍進展効果を確認し、報告した。mTOR 阻害剤が PDGF/VEGF 経路を抑制し、乳癌細胞株 MCF-7 の VEGF 発現抑制による直接的な抗腫瘍効果を確認している。VEGF が、血管新生を誘導する抗癌剤であるエリプリンの作用機序に関与する可能性があり、乳癌におけるエリプリンと VEGF 発現の関連を検討し、エリプリンの進行再発乳癌における新規転移抑制効果を報告した。さらに、VEGF と腫瘍免疫の関連について検討し、VEGF 発現が PD-L1 発現に関連していること、また VEGF 低発現では PD-L1 陽性例例において腫瘍リンパ球浸潤 (TILs) 低発現の症例は認められず、腫瘍における VEGF 発現は PD-L1 発現や TILs に関与し、腫瘍免疫を抑制している可能性を報告した。さらに、TILs 発現が FDG-PET における FDG 集積と有意に相関し、FDG 集積は PD-L1 発現とも有意な関連を示し、FDG-PET が腫瘍免疫、微小環境を反映していることを報告した。FDG 集積は微小環境と関連する炎症も反映しており、NLR、PLR とも関連することを報告した。これらの結果は、FDG-PET や VEGF 発現が腫瘍微小環境の状態を反映するとともに、免疫チェックポイント阻害剤のバイオマーカーとなりうることを示す重要なデータであると考えている。現在 TGF- β と、VEGF 発現、FDG 集積や、TILs について検討しており、腫瘍増殖、微小環境、免疫応答のメカニズムの本質に迫る可能性があると考え

ている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 9件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Fujii T, Yanai K, Tokuda S, Nakazawa Y, Kurozumi S, Obayashi S, Yajima R, Hirakata T, Shirabe K	4. 巻 38
2. 論文標題 Relationship Between FDG Uptake and Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients with Invasive Ductal Breast Cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 4927-4931
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancerres.12809.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Fujii T, Horiguchi J, Yanagita Y, Koibuchi Y, Ikeda F, Uchida N, Kimura M	4. 巻 38
2. 論文標題 Phase II Study of S-1 plus Trastuzumab for HER2-positive Metastatic Breast Cancer (GBCCSG-01).	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 905-909
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.21873/anticancerres.12301.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Fujii T, Yajima R, Tatsuki H, Oosone K, Kuwano H.	4. 巻 14
2. 論文標題 Implication of atypical supraclavicular F18-fluorodeoxyglucose uptake in patients with breast cancer: Association between brown adipose tissue and breast cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncology Letter	6. 最初と最後の頁 7025-7030
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ol.2017.6768.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Fujii T, Yanai K, Tokuda S, Nakazawa Y, Kurozumi S, Obayashi S, Yajima R, Hirakata T, Kuwano H.	4. 巻 37
2. 論文標題 Clinicopathological Features of Ductal Carcinoma In Situ from 18F-FDG-PET Findings.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 5053-5056
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.21873/anticancerres.11921.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Fujii T, Yajima R, Tatsuki H, Kuwano H.	4. 巻 7
2. 論文標題 18F-fluorodeoxyglucose uptake as predictor for invasion in preoperatively diagnosed breast ductal carcinoma in situ: Significance in cases without mass formation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 183-187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.3892/mco.2017.1304.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Fujii T, Horiguchi J, Yanagita Y, Koibuchi Y, Ikeda F, Uchida N, Kimura M; GUNMA BREAST CLINICAL CONFERENCE STUDY GROUP (GBCCSG).	4. 巻 38
2. 論文標題 Phase II Study of S-1 plus Trastuzumab for HER2-positive Metastatic Breast Cancer (GBCCSG-01).	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 905-909
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11626-015-9944-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 2.Fujii T., Tokuda S., Nakazawa Y, Kurozumi S., Obayashi S., Yajima R. Shirabe K.	4. 巻 34
2. 論文標題 Relationship between FDG uptake and the platelet/lymphocyte ratio in patients with breast invasive ductal cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 1365-1369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.11915.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hirakata T, Fujii T, Kurozumi S, Katayama A, Honda C, Yanai K, Tokuda S, Nakazawa Y, Obayashi S, Yajima R, Kaira K, Oyama T, Shirabe K.	4. 巻 181
2. 論文標題 FDG uptake reflects breast cancer immunological features: the PD-L1 expression and degree of TILs in primary breast cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Breast Cancer Res Treat	6. 最初と最後の頁 331-338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10549-020-05619-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Fujii T, Tokuda S, Nakazawa Y, Kurozumi S, Obayashi S, Yajima R, Shirabe K.	4. 巻 34
2. 論文標題 6 Eribulin Suppresses New Metastases in Patients With Metastatic Breast Cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 917-921
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.11858.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 TAKAAKI FUJII, KEIKO YANAI, NAOKO TOKUDA, YUKO NAKAZAWA, SASAGU KUROZUMI, SAYAKA OBAYASHI, REINA YAJIMA, TOMOKO HIRAKATA, KEN SHIRABE
2. 発表標題 Relationship between FDG-uptake and neutrophil/lymphocyte ratio in patients with primary breast cancer
3. 学会等名 SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高田 考大 (TAKADA TAKAHIRO) (00781311)	群馬大学・医学部附属病院・助教 (12301)	
研究分担者	矢島 玲奈 (YAJIMA REINA) (10431701)	群馬大学・医学部附属病院・助教 (12301)	
研究分担者	久保 憲生 (KUBO NORIO) (10464744)	群馬大学・医学部附属病院・助教 (12301)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	黒住 献 (KUROZUMI SASAGU) (40768735)	群馬大学・医学部附属病院・助教 (12301)	
研究 分 担 者	尾林 紗弥香 (OBAYAH I SAYAKA) (10648471)	群馬大学・医学部附属病院・助教 (12301)	