

令和 3 年 8 月 20 日現在

機関番号：83301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07935

研究課題名（和文）マウスモデルを用いた膵臓癌における宿主免疫応答解明による新規免疫療法の開発

研究課題名（英文）Development of novel immunotherapy by elucidation of host immune response in pancreatic adenocarcinoma of mouse model

研究代表者

小村 卓也（Komura, Takuya）

独立行政法人国立病院機構（金沢医療センター臨床研究部）・その他部局等・研究員

研究者番号：90623322

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：実臨床像に近い、マウス膵臓癌腹膜播種モデル、肝転移モデルを作製し、Gemcitabineによる化学療法施行時における宿主免疫応答の変化を解析した。Gr1陽性CD11b陽性の骨髄由来免疫抑制細胞（MDSC）を標的とした免疫修飾がGemcitabine治療効果を増強させることを見出した。さらに、Gemcitabine治療において細胞障害性CD8+T細胞の活性化がみられ、免疫チェックポイント分子であるPD-1を標的とした抗PD-1抗体の併用により、Th1ヘルパーT細胞、M1マクロファージを誘導し、抗腫瘍効果を高めることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵臓癌に関する免疫治療において有望なものが開発されていないのが現状であった。膵臓癌特有の宿主免疫応答および線維化に富んだ腫瘍局所の免疫状態に対する研究が十分でないことが大きな要因と考えており、これらの宿主免疫状態を解明できた。本研究の成果が、今後の膵臓癌に対する新たな免疫治療を加えた化学療法開発においてブレイクスルーとなる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：I established mouse pancreatic cancer peritoneal dissemination model and liver metastasis model that are close to the actual clinical picture. I analyzed changes in the host immune response during pancreatic cancer chemotherapy with Gemcitabine. Immunomodification targeting Gr1+ CD11+ bone marrow-derived immunosuppressive cells (MDSC) enhances the therapeutic effect on Gemcitabine. Furthermore, cytotoxic CD8 + T cell activation was observed in Gemcitabine treatment, and Th1 helper T cells and M1 macrophages were induced by the combined treatment of anti-PD-1 antibody targeting PD-1, which is an immune checkpoint molecule. This treatment was found to enhance the antitumor effect.

研究分野：癌

キーワード：膵臓癌 マウスモデル 免疫療法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵臓癌患者は我が国においても増加傾向であり、また、最も予後の悪い消化器癌である。原因としては、早期発見が難しく診断時にはすでに進行した病期となっていることが多いこと、進行した病期の患者に対する有効な化学療法や免疫療法が十分に開発されていないことが挙げられる。

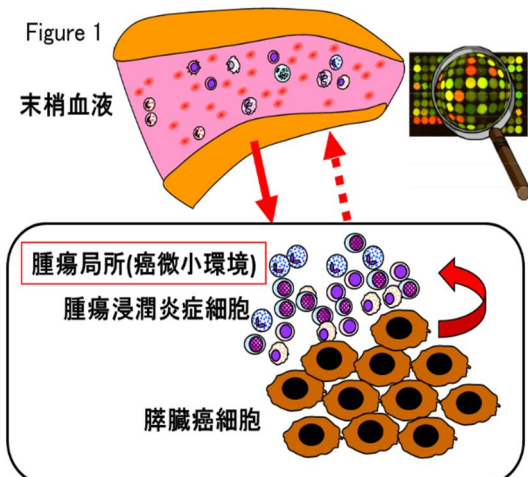
膵臓癌に関して、化学療法の効果が乏しい原因は膵臓癌の生物学的悪性度が高いことだけでなく

- 1) 膵臓癌状態における膵臓癌自体が作りあげる癌微小環境が十分に理解されておらず、本来生体が備わっている抗腫瘍効果を十分に発揮できる状態になっていない(Nature Reviews Cancer 2009;9:239)。
- 2) 腫瘍局所における癌組織の線維化が多く認められる(Mol Cancer Ther 2007;6:1186), (World J Gastroenterol. 2016;22:2678)。
- 3) 膵臓癌状態における宿主免疫状態の変化に関しては、ほとんど過去の研究では明らかにされていない。

これらから、宿主免疫状態の変化に着目するような研究はほとんどされておらず、これらを抗腫瘍効果が増強するよう誘導させる免疫学的介入法を開発することで、より高い抗腫瘍効果を期待するような免疫療法を開発することが重要である。

2. 研究の目的

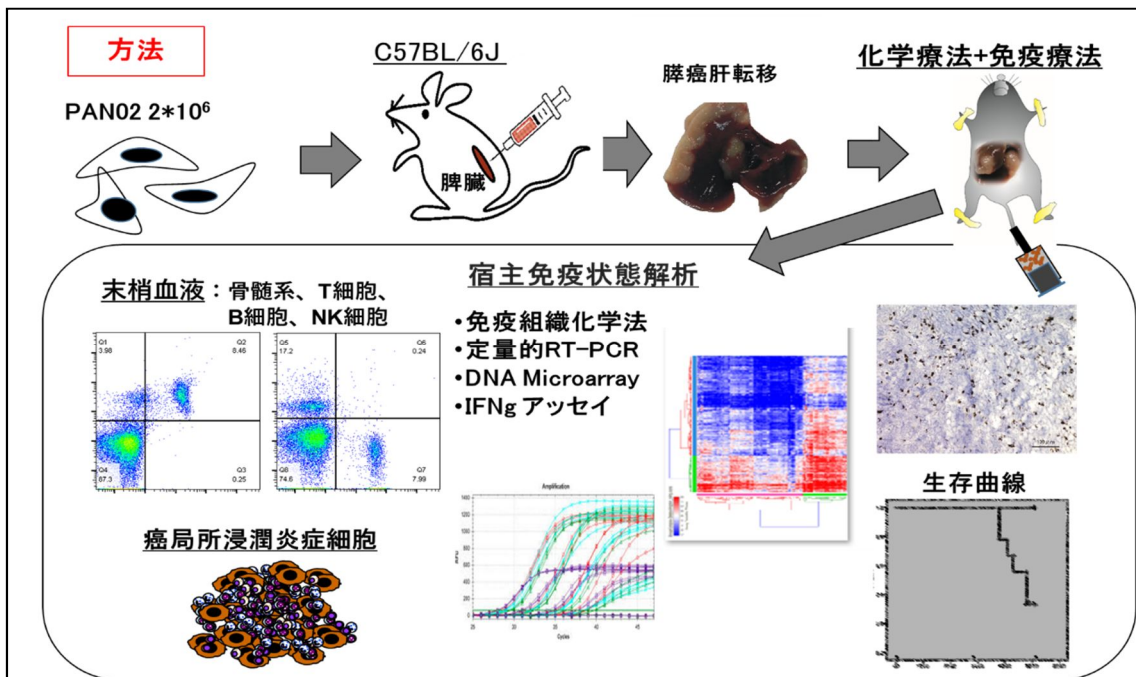
以上の背景から、ヒトにおける線維化に富んだ通常型膵臓癌と組織学的にも類似したマウス膵臓癌モデルを作製し、担癌状態における生体内の宿主免疫状態を詳細に検討することが重要である。そのためには、担癌状態に対する宿主免疫応答を反映した、全身の炎症状態を表すと考えられる末梢血液や腫瘍局所における炎症状態を検討する必要がある(Figure 1)。これらを理解することで、このマウスモデルに対して化学療法が高い治療効果を発揮しうる宿主免疫状態を修飾することが重要である。



3. 研究の方法

マウス膵臓癌細胞株 PAN02(NCI, Frederick)を C57 BL/6J マウス(8週齢、雌)に接種し、組

組織的に線維化に富む腫瘍を確立させた。腫瘍細胞の接種方法は、腹膜に摂取した腹膜播種モデルおよび静脈に接種し肝転移を生み出す肝転移モデルの2種類を確立させた。いずれも実臨床での膵癌患者の臨床像と合致するものであった。この膵臓癌マウスモデルにおける全身における宿主免疫応答に関しては、末梢血液および脾細胞を採取し、免疫担当細胞を Flow cytometry (FCM) にて解析した。また、癌局所の免疫応答に関しては、腹腔内に播種した腫瘍組織における腫瘍浸潤炎症細胞 (TIC) に関して、FCM および免疫組織化学法 (IHC) にて炎症状態を解析した。特に肝転移モデルでは、腫瘍および腫瘍周囲の宿主免疫応答といった微小腫瘍環境を解析するのに適していた。



4. 研究成果

宿主の免疫状態について、末梢血液、脾細胞および腫瘍局所の TIC において、CD11b+ Gr-1+ 細胞頻度の増加を認めた。また、T 細胞系の免疫応答にも変化を認めることを見出した。膵臓癌に対する First line の抗癌剤である Gemcitabine 投与によって、末梢血液、脾細胞や TIC において、担癌状態で増加していた CD11b+ Gr-1+ 細胞頻度が低下していた。また、IHC による腫瘍組織への Gr-1 陽性細胞の減少を認めた。さらに T 細胞系の免疫応答に変化を認めていたことから、PD-1 など免疫チェックポイントに関連する分子についても詳細に同様の細胞にて解析を行った。そこで、PD-1 抗体を Gemcitabine に追加して投与する治療スケジュールを確立させ、より抗腫瘍効果が高く生存率が改善することを発見した。

膵臓癌状態における生体内の宿主免疫反応を明らかにし、また、広く用いられている化学療法である GEM 施行時の宿主免疫反応の変化を明らかにすることができた。これらから、生体内の抗腫瘍効果を高める免疫状態に変化させうる免疫療法の開発のブレークスルーの一助となると考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小村卓也、酒井佳夫、高島央、吉田佳子、奥蘭舞、ナスティ・アレッサンドロ、山田長司、金子周一
2. 発表標題 膵臓癌マウスモデルにおけるGemcitabine治療が引き起こす宿主免疫応答の変化
3. 学会等名 日本膵臓学会
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	酒井 佳夫 (Sakai Yoshio) (80401925)	金沢大学・医学系・准教授 (13301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------