

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：82406

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15295

研究課題名（和文）Mesothelinをターゲットとした抗体治療の臨床応用

研究課題名（英文）Mesothelin targeted cancer immunotherapy for patients

研究代表者

永生 高広（Einama, Takahiro）

防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・外科学・講師

研究者番号：70421964

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：Mesothelinをターゲットとした抗体治療の推進を目的とした。抗Mesothelin抗体を用いるとMesothelin陽性腫瘍においては細胞間の接着がなくなり、抗癌剤と併用することにより、より治療効果が高まることが証明された。さらにMesothelinとCA125の細胞間接着が膵癌・IPMN・乳癌・胆道癌・子宮癌の癌種で行われていることを証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Mesothelinは膵癌、肺癌、卵巣癌などの難治性癌に多く発生しており、抗Mesothelin治療を行うことでこれらの難治性癌の予後が延長する可能性がある。本研究成果は動物実験において証明され、さらに人への応用される可能性のあるものである。

研究成果の概要（英文）：Our aim was to proceed Mesothelin targeted immunotherapy.

We showed that mesothelin antibody made cell to cell adhesions lost their function and increased chemotherapy effect for mesothelin positive cells.

And we have reported that mesothelin and CA125 co-expression existed in pancreatic cancer, IPMN, breast cancer, biliary tract cancer and cervical cancer.

研究分野：膵癌

キーワード：Mesothelin 膵癌 抗体治療 CA125

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Mesothelin は 40kDa の糖蛋白で正常中皮細胞に発現を認め、悪性中皮腫や膵癌、卵巣癌など悪性腫瘍にも高率に発現を認める。その biological function はいまだ不明な点も多いが、Mesothelin は CA125 との高い親和性を有していること、その発現を認めると癌の浸潤能が増加すること、CA125 と共発現している癌の悪性度は高いことが知られている。中皮細胞以外の正常細胞には発現を認めず、mesothelin knockout mouse は正常に発育したことから有望な target molecule として現在抗 mesothelin 抗体を用いた臨床試験が行われている。膵癌において Phase II 試験では既存の治療と比較して、その上乗せ効果は示されなかったが、Phase I 試験では長期奏功例も存在した。

2. 研究の目的

Mesothelin の発現状況から抗体治療の responder を免疫染色・FACS を用いて選別し、抗 Mesothelin 抗体を併用することで現在の治療への上乗せ抗腫瘍効果を証明すること。さらに in vitro でさらなる Mesothelin の biological function の同定を実施することである。

3. 研究の方法

(in vivo 実験) 抗 Mesothelin 抗体を用いることで Mesothelin-CA125 の細胞間同士の adhesion が障害され、腫瘍細胞塊を作りにくくなると予想される。実際我々は Mesothelin 高発現膵癌細胞株 AsPC-1 をヌードマウスの腹腔内に接種し、腹膜播種モデルを作成し Mesothelin 経路の阻害が腹膜播種の病態に与える影響を検討する

(in vitro 実験) 抗 Mesothelin 抗体の治療効果を検討するだけでなくわれわれの作成した腹膜播種モデルの抗 Mesothelin 抗体治療群から採取した腹水中浮遊細胞集塊を用いた検討を行う。

4. 研究成果

(in vivo 実験) control 群と比較して Mesothelin 高発現群は腹膜播種病巣の形成が抑制され、Mesothelin 高発現群の腹水中では癌細胞が細胞集塊として存在した。以上より Mesothelin 高発現の癌細胞に抗 Mesothelin 抗体を使用すると大きな腫瘍結節を作らず腹水中に細胞集塊として存在することが判明した。この状態で抗癌剤を使用すると通常の状態より抗腫瘍効果が高まると予想される。

上記内容を論文として発表した。

The anti-mesothelin monoclonal antibody amatuximab enhances the anti-tumor effect of gemcitabine against mesothelin-high expressing pancreatic cancer cells in a peritoneal metastasis mouse model.

Mizukami T, Kamachi H, Fujii Y, Matsuzawa F, Einama T, Kawamata F, Kobayashi N, Hatanaka Y, Taketomi A. *Oncotarget*. 2018 Sep 18;9(73):33844-33852. doi: 10.18632/oncotarget.26117. eCollection 2018 Sep 18. PMID: 30333914

(in vivo 実験)

抗 Mesothelin 抗体により浮遊した細胞塊は浸潤能などが低下しており、cancer stemness 抑制的に働くことで Gemcitabine の効果が増強されることが証明された。

上記内容を論文として発表した。

Mesothelin blockage by Amatuximab suppresses cell invasiveness, enhances gemcitabine sensitivity and regulates cancer cell stemness in mesothelin-positive pancreatic cancer cells.

Matsuzawa F, Kamachi H, Mizukami T, Einama T, Kawamata F, Fujii Y, Fukai M, Kobayashi N, Hatanaka Y, Taketomi A. *BMC Cancer*. 2021 Feb 26;21(1):200. doi: 10.1186/s12885-020-07722-3. PMID: 33637083

また以上の実験から cell to cell adhesion が重要であると考え、mesothelin と CA125 の結合が各種癌で認められ、予後不良であることを証明した。

乳癌

Co-expression of mesothelin and CA125/MUC16 is a prognostic factor for breast cancer, especially in luminal-type breast cancer patients.

Einama T, Yamagishi Y, Takihata Y, Suzuki T, Yamasaki T, Hirose Y, Kobayashi K, Yonamine N, Fujinuma I, Tsunenari T, Koga M, Ishibashi Y, Nagata K, Shiraishi T, Nakazawa A, Iwasaki T, Shinto E, Kato K, Sato K, Ueno H, Kishi Y, Tsuda H. *Biomark Res*. 2021 Oct 29;9(1):78. doi: 10.1186/s40364-021-00335-3. PMID: 34715925

Membrane mesothelin expression positivity is associated with poor clinical outcome of luminal-type breast cancer.

Suzuki T, Yamagishi Y, Einama T, Koiwai T, Yamasaki T, Fukumura-Koga M, Ishibashi Y, Takihata Y, Shiraishi T, Miyata Y, Iwasaki T, Shinto E, Sato K, Ueno H, Yamamoto J, Kishi Y, Tsuda H. *Oncol Lett*.

2020 Nov;20(5):193. doi: 10.3892/ol.2020.12055. Epub 2020 Sep 3.PMID: 32952662

胆道癌

Different role of MSLN and CA125 co-expression as a prognostic predictor between perihilar and distal bile duct carcinoma.

Takahata Y, Einama T, Kobayashi K, Suzuki T, Yonamine N, Fujinuma I, Tsunenari T, Yamagishi Y, Iwasaki T, Miyata Y, Shinto E, Ogata S, Tsujimoto H, Ueno H, Kishi Y. *Oncol Lett.* 2021 May;21(5):414. doi: 10.3892/ol.2021.12675. Epub 2021 Mar 23.PMID: 33841575

子宮頸癌

Co-Expression of Mesothelin and CA125 Is Associated with the Poor Prognosis of Endometrial Serous Carcinoma and Mixed Carcinomas Including Serous Carcinoma.

Kakimoto S, Miyamoto M, Einama T, Matsuura H, Iwahashi H, Ishibashi H, Sakamoto T, Hada T, Takano M. *Pathol Oncol Res.* 2020 Oct;26(4):2299-2306. doi: 10.1007/s12253-020-00823-1. Epub 2020 May 28.PMID: 32468249

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Suzuki Takafumi, Yamagishi Yoji, Einama Takahiro, Koiwai Tomomi, Yamasaki Tamio?, Fukumura?koga Makiko, Ishibashi Yusuke, Takihata Yasuhiro?, Shiraishi Takehiro, Miyata Yoichi, Iwasaki Toshimitsu, Shinto Eiji, Sato Kimiya?, Ueno Hideki, Yamamoto Junji, Kishi Yoji, Tsuda Hitoshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Membrane mesothelin expression positivity is associated with poor clinical outcome of luminal?type breast cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.12055	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 -
1. 著者名 Shiraishi Takehiro, Shinto Eiji, Mochizuki Satsuki, Tsuda Hitoshi, Kajiwara Yoshiki, Okamoto Koichi, Einama Takahiro, Hase Kazuo, Ueno Hideki	4. 巻 474
2. 論文標題 Mesothelin expression has prognostic value in stage / colorectal cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 297 ~ 307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-018-02514-4	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 Einama Takahiro, Yamagishi Yoji, Takihata Yasuhiro, Suzuki Takafumi, Fujinuma Ibuki, Tsunenari Takazumi, Koga Makiko, Ishibashi Yusuke, Nagata Ken, Shiraishi Takehiro, Nakazawa Akiko, Iwasaki Toshimitsu, Shinto Eiji, Kato Kimi, Sato Kimiya, Ueno Hideki, Kishi Yoji, Tsuda Hitoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Co-expression of mesothelin and CA125/MUC16 is a prognostic factor for breast cancer, especially in luminal-type breast cancer patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomarker Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40364-021-00335-3	査読の有無 無
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 -
1. 著者名 Nagata Ken, Shinto Eiji, Shiraishi Takehiro, Yamadera Masato, Kajiwara Yoshiki, Mochizuki Satsuki, Okamoto Koichi, Einama Takahiro, Kishi Yoji, Ueno Hideki	4. 巻 28
2. 論文標題 Mesothelin Expression is Correlated with Chemoresistance in Stage IV Colorectal Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 8579 ~ 8586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-021-10507-y	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Takahata Yasuhiro, Einama Takahiro, Kobayashi Kazuki, Suzuki Takafumi, Yonamine Naoto, Fujinuma Ibuki, Tsunenari Takazumi, Yamagishi Yoji, Iwasaki Toshimitsu, Miyata Yoichi, Shinto Eiji, Ogata Sho, Tsujimoto Hironori, Ueno Hideki, Kishi Yoji	4. 巻 21
2. 論文標題 Different role of MSLN and CA125 co-expression as a prognostic predictor between perihilar and distal bile duct carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2021.12675	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Kakimoto Soichiro, Miyamoto Morikazu, Einama Takahiro, Takihata Yasuhiro, Matsuura Hiroko, Iwahashi Hideki, Ishibashi Hiroki, Sakamoto Takahiro, Hada Taira, Suminokura Jin, Ito Tsubasa, Suzuki Rie, Suzuki Ayako, Takano Masashi	4. 巻 16
2. 論文標題 Significance of mesothelin and CA125 expression in endometrial carcinoma: a retrospective analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diagnostic Pathology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13000-021-01093-4	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Matsuzawa Fumihiko, Kamachi Hirofumi, Mizukami Tatsuzo, Einama Takahiro, Kawamata Futoshi, Fujii Yuki, Fukai Moto, Kobayashi Nozomi, Hatanaka Yutaka, Taketomi Akinobu	4. 巻 21
2. 論文標題 Mesothelin blockage by Amatuximab suppresses cell invasiveness, enhances gemcitabine sensitivity and regulates cancer cell stemness in mesothelin-positive pancreatic cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-020-07722-3	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Shiraishi Takehiro, Shinto Eiji, Yamadera Masato, Nagata Ken, Tsuda Hitoshi, Mochizuki Satsuki, Kajiwara Yoshiki, Okamoto Koichi, Einama Takahiro, Kishi Yoji, Ueno Hideki	4. 巻 11
2. 論文標題 Significance of mesothelin expression in preoperative endoscopic biopsy specimens for colorectal cancer prognosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 3807 ~ 3817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.27774	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Kakimoto Soichiro, Miyamoto Morikazu, Einama Takahiro, Matsuura Hiroko, Iwahashi Hideki, Ishibashi Hiroki, Sakamoto Takahiro, Hada Taira, Takano Masashi	4. 巻 26
2. 論文標題 Co-Expression of Mesothelin and CA125 Is Associated with the Poor Prognosis of Endometrial Serous Carcinoma and Mixed Carcinomas Including Serous Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathology & Oncology Research	6. 最初と最後の頁 2299 ~ 2306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12253-020-00823-1	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Shiraishi Takehiro, Shinto Eiji, Nearchou Ines P., Tsuda Hitoshi, Kajiwara Yoshiki, Einama Takahiro, Caie Peter D., Kishi Yoji, Ueno Hideki	4. 巻 477
2. 論文標題 Prognostic significance of mesothelin expression in colorectal cancer disclosed by area-specific four-point tissue microarrays	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 409 ~ 420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-020-02775-y	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Mizukami Tatsuzo, Kamachi Hirofumi, Fujii Yuki, Matsuzawa Fumihiko, Einama Takahiro, Kawamata Futoshi, Kobayashi Nozomi, Hatanaka Yutaka, Taketomi Akinobu	4. 巻 9
2. 論文標題 The anti-mesothelin monoclonal antibody amatuximab enhances the anti-tumor effect of gemcitabine against mesothelin-high expressing pancreatic cancer cells in a peritoneal metastasis mouse model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 33844 ~ 33852
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26117	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------