

平成 21 年 5 月 22 日現在

研究種目：若手研究 (B)  
 研究期間： 2007 年～2008 年  
 課題番号：19790351  
 研究課題名 (和文) 担癌生体内における免疫抑制解除の理論に基づいたタイプ 1 型癌免疫治療法の開発  
 研究課題名 (英文) The development of type-1 tumor immunotherapy based on removing immunosuppression from tumor-bearer

研究代表者 茶本 健司 (Chamoto Kenji)  
 北海道大学・遺伝子病制御研究所・助教  
 研究者番号：50447041

## 研究成果の概要：

現在、第 4 のがん治療法としてがんに対する免疫治療法に期待がよせられている。最終目標は担癌生体内に癌特異的なキラー T 細胞 (CTL) を出現させることであるが、現在の免疫治療法にはまだまだ改善の余地がある。そのためには A) タイプ 1 型免疫を十分に活性化させること、B) 担癌生体内における免疫抑制機構を解明し、克服することが必要である。そこで本研究では A) タイプ 1 型治療と放射線治療の併用治療法の開発 B) 担癌生体内における免疫抑制機構の解明と新規免疫治療の開発を行った。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,000,000	0	2,000,000
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	390,000	3,690,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・免疫学

キーワード：サイトカイン、腫瘍免疫

## 1. 研究開始当初の背景

多くの癌抗原が人癌等で同定された現在、がんに対する免疫治療法に期待がよせられている。しかし現在広く行われている癌ワクチン療法はただ MHC class I 結合性癌抗原ペプチドだけを免疫する方法が主流であり、あまり治療効果が期待できないのが現状である。担癌生体内では腫瘍由来の免疫抑制サイトカインだけでなく、免疫抑制細胞も増加し

ており、現状の免疫治療法ではこれらの免疫抑制を打破できない状態にあるのが主な原因である。現段階の癌免疫治療はおおいに改良の余地があり、そのために我々は今一度腫瘍免疫における未知なる免疫メカニズムを解明し、マウスを用いた Data-based medicine に立ち返る必要がある。

## 2. 研究の目的

ヒトに応用でも治療効果のある免疫治療法の開発には以下の2点を同時に行う必要がある。A)免疫バランスをTh1型免疫(タイプ1型免疫)に人為的に制御することによって担癌生体内で癌特異的CTLを誘導出きる癌ワクチン・細胞治療モデルを開発すると同時に、B)担癌生体内における免疫抑制を解明し、克服することで十分活性化した癌特異的CTLを誘導・維持することである。

そこで本研究では具体的にA)免疫治療法耐性の癌種において放射線治療と併用することでタイプ1型免疫の効果を増強すること、B)担癌成体内における免疫抑制機構の解明を行い、タイプ1型免疫を中心とした癌特異的CTLの誘導と新たな治療法の確立を目的としている。

## 3. 研究の方法

### A)タイプ1型免疫を介した癌ワクチン・細胞治療の開発；CpG癌ワクチン治療と放射線治療の併用治療法の開発

既に開発済みのCpG癌ワクチン治療単独、もしくは放射線治療単独では完治しない上皮癌を用いて、両治療法を用いた併用治療法を確立する。その際、癌特異的CTLや治療の増強効果を確認する。

### B)担癌生体内における免疫抑制機構の解明とタイプ1型抗腫瘍免疫活性化の重要性

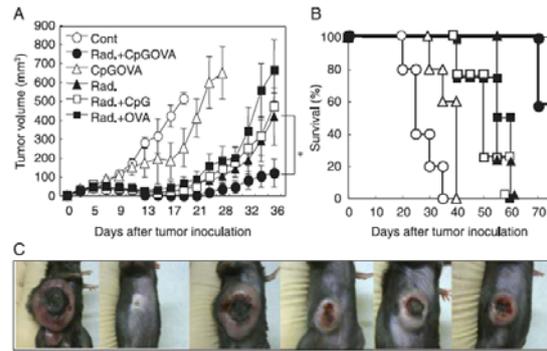
免疫抑制細胞Regulatory T cell (Treg)を中心とした免疫抑制機構を免疫治療耐性の上皮癌について検討する。とくに癌特異的CTLが誘導される所属リンパ節(DLN)におけるTregの誘導効率を検討し、抗CD25抗体、抗TGF- $\beta$ 抗体を用いた免疫抑制の制御法を検討する。

## 4. 研究成果

### A) CpG癌ワクチン治療と放射線治療の併用治療法の開発

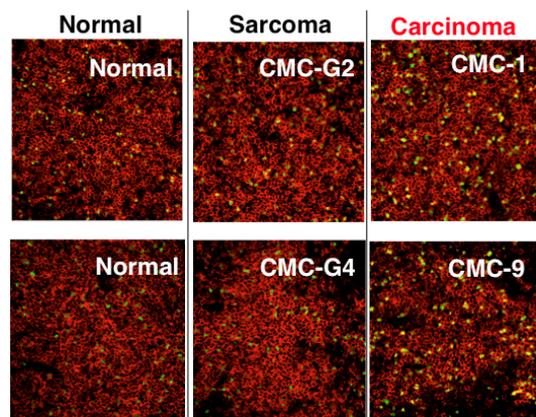
リンフォーマや肉腫はこれまで開発してきたTh1細胞治療やCpG癌ワクチン治療に対して感受性が高かった。しかし上皮癌は免疫治療に耐性であり、免疫治療法と既存の治療法の

併用治療を考案する必要があった。そこで既に開発済みのCpG癌ワクチン治療と放射線治療を併用したところ、所属リンパ節や腫瘍内における癌特異的CTLの誘導効率が相乗的に上がり、治療効果が増大した(図)。このことは放射線治療法の併用により免疫治療効果が増強されることを示している。



### B)担癌生体内における免疫抑制機構の解明とタイプ1型抗腫瘍免疫活性化の重要性

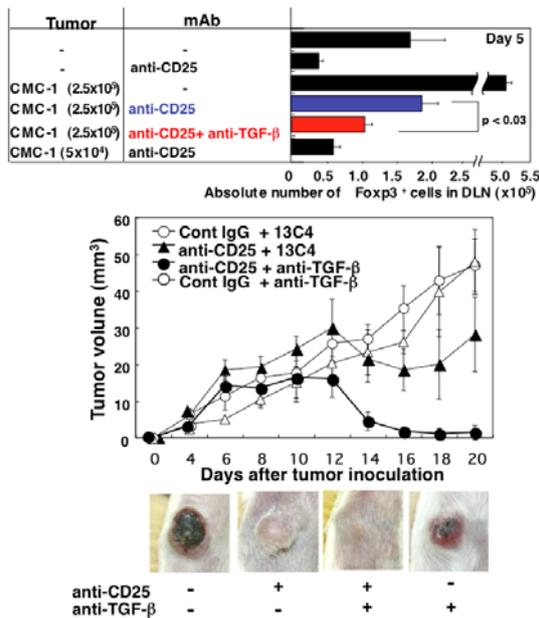
上皮癌は免疫治療法に耐性であった。よって上皮癌は肉腫とは異なった、強い免疫抑制機構を有していると考えた。そこで肉腫と上皮癌のTGF- $\beta$ 活性を比較すると上皮癌でTGF- $\beta$ 活性が強いことが明らかとなった。上皮癌担癌マウスの所属リンパ節ではTregが増加しており(上図)、抗TGF- $\beta$ 抗体の投与によって抑制された。担癌生体内におけるTreg



x200 Red:CD4, Green: Foxp3

の役割を検討するために抗CD25抗体によってあらかじめTregを除去したところ、興味深いことに肉腫はすべて拒絶されるが、上皮癌は拒絶されなかった。抗CD25抗体処置マウスではTregの数がすぐに回復しているの

ではないかという仮説を立て検証した。その結果、予想通り抗 CD25 抗体処置マウスに上



皮癌を接種したとき、所属リンパ節において5日以内に Treg の回復がみられた。一方で拒絶される肉腫では抗 CD25 抗体処置後に Treg の回復が認められなかった。この Treg の回復は上皮癌において TGF- $\beta$ 産生が強いためであろうと予想されたため、抗 CD25 抗体処置マウスに上皮癌を接種し、それと同時に抗 TGF- $\beta$ 抗体を腹腔内投与した。その結果、Treg の回復が抑制され、さらに上皮癌拒絶することに成功した (下図)。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

1. Chamoto K, Takeshima T, Wakita D, Ohkuri T, Ashino S, Omatsu T, Shirato, H, Kitamura H, Nishimura T. Combination immunotherapy with radiation and CpG-based tumor vaccination for the eradication of radio- and immuno-resistant lung carcinoma cells. (2009). **Cancer Science**100(5):934-9, (査読有)
2. 茶本健司、脇田大功、西村孝司 免疫バランス制御の新しいパラダイム: Th1 主導免疫

によるがんエスケープ機構の克服 先端医学社 分子細胞治療 7(3):171-180, 2008 (査読無)。

3. Yokouchi H, Chamoto K (第一著者と同等に貢献), Wakita D, Yamazaki K, Shirato H, Takeshima T, Dosaka-Akita H, Nishimura M, Yue Z, Kitamura H, Nishimura T. Combination tumor immunotherapy with radiotherapy and Th1 cell therapy against murine lung carcinoma. (2007) Clinical & Experimental Metastasis. 24: 533-40. (査読有)

[学会発表] (計 7 件)  
[海外]

1. Takashi Nishimura, Daiko Wakita, Masaki Tajima and Kenji Chamoto. TGF-beta high-producing ability of mouse carcinomas determines their refractoriness against Treg-depletion therapy. 12<sup>th</sup> International Conference on Lymphocyte Activation and Immune Regulation. (February 8-10), 12: 24, 2008: California.

[国内]

1. 茶本健司、脇田大功、打浪雄介、大栗敬幸、西村孝司、一般口演、「A crucial role of cancer stem cell for the regulation of immunosuppressive tumor escape via Treg induction」癌幹細胞によるTregを介した新規免疫抑制機構の解明」第38回日本免疫学会総会・学術集会 国立京都国際会館 12/1-3 (2008) 38; 183
2. 茶本健司、脇田大功、成田義規、大栗敬幸、打浪雄介、富樫裕二、北村秀光、西村孝司: 一般口演、「A crucial role of cancer stem cell for the regulation of immunosuppressive tumor escape via Treg induction. Treg誘導を介した癌幹細胞の免疫抑制機構の解明」第67回日本癌学会学術総会名古屋国際会議場 10/30(2008) 67; 488
3. 茶本健司、脇田大功、成田義規、富樫裕

二、北村秀光、西村孝司 担癌生体内のTregを介した免疫抑制機構の解明 メチルコラントレン誘発性上皮癌と肉腫のTGF- $\beta$ 産生能力の違いとその意義 第12回基盤的癌免疫研究会総会抄録 12: 16 埼玉県さいたま市大宮ソニックシティ 7/2-7/3 (2008) .

4. Kenji Chamoto, Daiko Wakita, Yoshinori Narita, Zhang Yue, Hidemitsu Kitamura, Takashi Nishimura Differential role of Treg-mediated immunosuppression between carcinoma- and sarcoma-bearing mice第37回日本免疫学会総会・学術集会記録 37: 216. 東京グランドプリンスホテル新高輪 11/20-22(2007).
5. 茶本健司、脇田大功、武島英嗣、張悦、白土博樹、北村秀光、西村孝司 CpG癌ワクチンと放射線併用治療による上皮性癌治療法の開発 第66回日本癌学会総会・学術会記録 66: 425. パシフィコ横浜 10/3-5 (2007).
6. 茶本健司、脇田大功、武島英嗣、張悦、白土博樹、北村秀光、西村孝司 CpG癌ワクチンと放射線併用治療による上皮性癌治療法の開発 第11回基盤的癌免疫研究会総会抄録 11: 68 東京大学鉄門記念講堂 7/11-12 (2007).

[その他]

ホームページ等

<http://www.igm.hokudai.ac.jp/immreg/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

茶本 健司 (Chamoto Kenji)

北海道大学・遺伝子病制御研究所・助教

研究者番号：50447041

### (2) 研究分担者

(なし)

研究者番号：

### (3) 連携研究者

(なし)

研究者番号：