

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：32203
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2019～2023
課題番号：19K09726
研究課題名(和文)腎細胞がんにおける炎症と免疫の関連メカニズムの解明とその新規免疫療法への応用

研究課題名(英文) Association between inflammation and anti-tumor immunity in renal cell carcinoma

研究代表者
齋藤 一隆 (Saito, Kazutaka)

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号：10422495
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：腎細胞がんに対する免疫チェックポイント阻害剤治療において、炎症マーカーであるC反応性蛋白(CRP)の推移が治療効果と関連していることを示した。なかでもCRPが一過性に上昇したのちに低下した例(flare-response)では、良好な治療効果を示した。また、腎細胞がんの微小環境において、炎症/免疫担当細胞浸潤と全身性炎症反応は正の相関を示した。以上より腎細胞がんにおいて炎症と免疫が相互に関連しながら腫瘍の進展に関与していることを示しており、その機序の解明がさらなる抗がん免疫治療の発展につながると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

以前より腎細胞がんにおいて、炎症マーカーが上昇している例の予後が不良であり、その低下が比較的良好な予後の指標となることが知られていた。今回の研究において、新規免疫療法である免疫チェックポイント阻害剤治療において、炎症マーカーCRPの一過性の上昇(flare-response)が良好な治療効果の指標となるという新たな事象が確認された。これは、他のがん種でも確認されており、免疫チェックポイント阻害剤治療に共通の特性であると考えられる。これらの所見は、がんの進行、治療耐性の獲得に炎症と免疫の密接な相互作用を示しており、その背景機序を明らかにすることで、抗がん免疫治療の発展につながるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In immune checkpoint inhibitor therapy for renal cell carcinoma, the dynamic changes in C-reactive protein (CRP), an inflammatory marker, reflected the therapeutic effect. In particular, the flare-response phenomena of the transient CRP level elevation followed by the decreased below baseline level was associated with better therapeutic effects and outcomes. In the renal cell carcinoma microenvironment, inflammation/immune cell infiltration and systemic inflammatory responses were positively correlated. These results indicate that inflammation and immunity are involved in the progression of tumors in renal cell carcinoma while interacting with each other, and elucidating the mechanism is likely to lead to further development of anti-cancer immunotherapy.

研究分野：泌尿器がん

キーワード：腎細胞がん 炎症 免疫 C反応性蛋白

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

多くの悪性腫瘍で、全身性炎症反応が亢進する例の予後が不良なことが示されており、研究者は代表的な炎症反応マーカーである C 反応性蛋白(CRP)が、腎細胞がんの治療効果や予後の指標となる有用なバイオマーカーであることを、国際誌の総説で概説している。また研究者は、炎症反応とがん微小環境との関連に着目し、腎細胞がんにおいて免疫抑制状態を反映するとされる M2 マクロファージおよび制御性 T 細胞の腫瘍局所への浸潤は血清 CRP 値の上昇、すなわち全身性炎症反応の亢進と相関し、不良な予後の指標となると報告した。これは微小環境での慢性炎症が免疫抑制を誘導し、炎症亢進は免疫抑制状態を反映することを示しており、炎症マーカーは免疫マーカーとしての役割を有すると考えられる。

これまでに、腎細胞がんに対する分子標的薬治療などにおいて、炎症反応が亢進している例の予後は不良であるが、治療開始後に炎症反応が低下する例の予後が、低下しない例と比較し良好であり、炎症反応の推移は治療効果および予後と密接に関連することが示されている。

免疫チェックポイント阻害剤が腎細胞がんなど多くの悪性腫瘍に対する新たな標準治療薬となり、抗がん治療は新規免疫療法の時代となっている。しかしながら、同剤に著効する例は限られており、耐性克服など、より有用な抗がん免疫治療法の開発が、がん治療における大きな課題である。炎症と免疫の関連が示唆されていることより免疫チェックポイント阻害剤治療においても炎症マーカーが有用な指標となると推測され、治療効果との関連が明らかとなれば、より有用な治療法の開発に結びつくと考えられる。研究者は腎細胞がんに対する免疫チェックポイント治療において、治療開始後早期に、一過性に上昇した後に、CRP 値が低下した場合の縮小効果がより良好な可能性があるとの結果を得ている。

腎細胞がんにおいて、炎症と免疫の両事象が、腫瘍の進展、および治療抵抗性の獲得に、相互に関連しながら関与していると考えられる。研究者がこれまでに得た知見より、腎細胞がんにおいて、がんの微小環境での慢性炎症が免疫抑制を誘導し、炎症マーカーが免疫抑制状態を反映しつつ予後の指標となることを示している。この炎症と免疫の関連メカニズムの解明が、抗がん免疫療法での治療耐性の克服やより有効な治療法の開発に結びつくのではないかと考えられる。

2. 研究の目的

腎細胞がんにおいて、炎症と免疫が相互に関連しながら腫瘍の進展、および治療抵抗性の獲得に関与しているという仮説のもと、腎細胞がんにおける、炎症が免疫抑制を誘導する機序など、炎症と免疫の関連メカニズムを解明し、抗がん免疫治療の発展に結び付けること

3. 研究の方法

(1) 免疫療法における炎症マーカーの免疫バイオマーカーとしての有用性の検証

CRP は有用な腎細胞がんのバイオマーカーであり、免疫チェックポイント阻害剤治療で治療開始後早期に、一過性に上昇した (フレア) 後に CRP 値が低下し、良好な腫瘍縮小を認めた例を複数経験した。フレア現象を含め、免疫チェックポイント阻害剤治療の CRP や好中球/リンパ球比 (NLR) などの炎症マーカーと治療効果や予後との関連を調べ、炎症マーカーの免疫バイオマーカーとしての有用性を検証した。

(2) 国際共同研究データベースによる腎細胞がんにおける炎症マーカーの有用性の検証

米国のカルフォルニア大学サンディエゴ校、エモリー大学、東京医科歯科大学、獨協医科大学埼玉医療センターで腎がんの国際共同研究データベースを作成し、腎細胞がんにおける炎症マーカーの有用性の検証を行った。

(3) 炎症による免疫抑制を誘導する機序の解明

ヒト単球系培養細胞を (U937)ホルボール 12-ミリストート 13-アセタート (PMA) 刺激により M1 マクロファージ様に形質転換し、さらにヒト腎細胞がん細胞培養上清で刺激することで、免疫抑制性の M2 マクロファージ様に形態変化することを確認し、がん細胞との相互作用による免疫抑制誘導モデルを作成する。さらに炎症性サイトカインの刺激による免疫抑制への誘導作用を確認する。

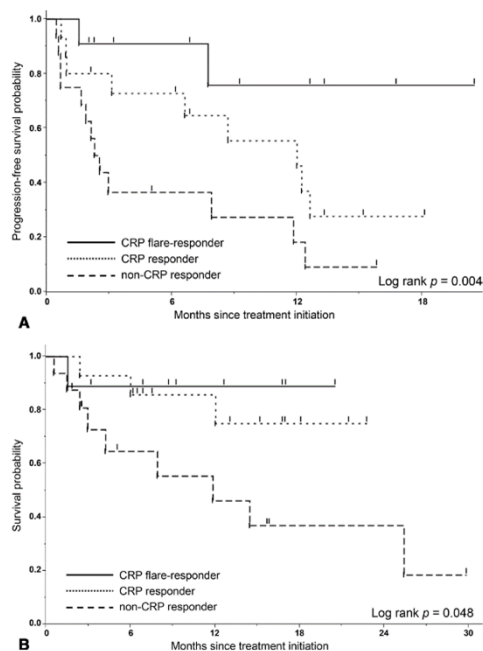
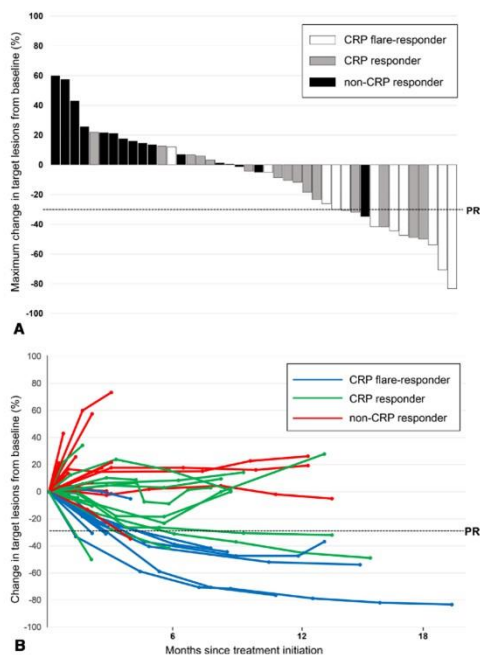
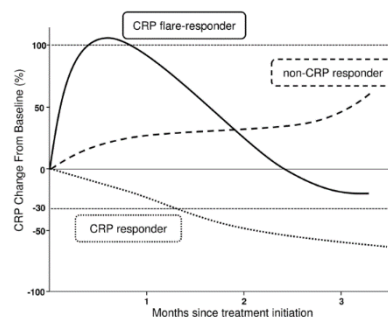
(4) 炎症と微小環境での免疫状態の関連解析

腎細胞がんの摘出標本にて腫瘍への炎症/免疫細胞浸潤を評価し、炎症マーカーとの関連を評価し、全身性炎症反応と微小環境での炎症/免疫状態の関連を解析した。炎症/免疫細胞浸潤は浸潤細胞の局在により *desert*、*excluded*、*inflamed* に分類する 3 段階免疫表現型分類法、局在と程度により、*cold*、*immunosuppressed*、*excluded*、*hot* に分類する 4 段階免疫表現型分類法、浸潤細胞の程度により分類する炎症スコア分類法の 3 つの分類法に評価した。

4. 研究成果

(1) 免疫療法における炎症マーカーのバイオマーカーとしての有用性の検証

進行腎細胞がんに対する 2 次治療としてニボルマブを投与された 42 例を対象として、投与後の血清 CRP 値の推移と予後の関連を調べた。投与後 1 か月以内に投与前値 2 倍以上の上昇を認め、3 か月以内に投与前値より低下を認めた例を CRP flare-responder、投与後 3 か月以内に投与前値より低下した例を CRP responder、それ以外を non-CRP responder と定義した (右図)。全例の観察期間中央値 8 か月で 11 例 (26%) が CRP flare-responder、15 例 (36%) が CRP responder、16 例 (38%) が non-CRP responder に分類された。最大腫瘍縮小効果は CRP flare-responder で 36% の縮小、CRP responder で 13% の縮小、non-CRP responder で 16% の増大と flare-responder に良好な縮小効果を認めた (下図左)。全奏効率は flare-responder、responder、non-responder でそれぞれ 73%、27%、6% であった。無増悪生存期間中央値はそれぞれ未到達、12 か月、2.4 か月で全生存期間中央値はそれぞれ未到達、未到達、12 か月で、いずれも CRP flare-responder で有意に良好であった (下図右)。以上のことより、腎細胞がんに対する免疫チェックポイント阻害薬治療において、投与開始直後の一過性の上昇を伴う CRP 値の低下は良好な予後の指標となることが示された。この Flare 減少と良好な予後の関連は、これまでの分子標的薬などの治療においては認められておらず、免疫チェックポイント阻害薬療法における特異的な事象であり、炎症マーカーの免疫バイオマーカーとしての有用性を示している。

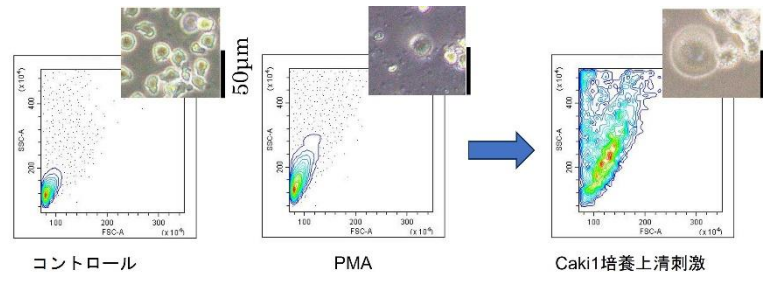


(2) 国際共同研究データベースによる腎細胞がんにおける炎症マーカーの有用性の検証

研究者らが構築した腎細胞がんの国際共同研究データベースを用いて炎症マーカーの有用性を調べた。これまで主に炎症マーカーの有用性においては、最も頻度の高いサブタイプである淡明型腎細胞がんでの検討が多かったが、2 番目に頻度が高いとされる乳頭型腎細胞がんでも、手術が施行された限局がんにおいて血清 CRP が高い例の予後が不良であることを報告した。また、他の炎症関連指標である好中球/リンパ球比 (NLR)、血小板/リンパ球比 (PLR) が上昇している腎細胞がん例の予後が不良であることを報告した。

(3) 炎症による免疫抑制を誘導する機序の解明

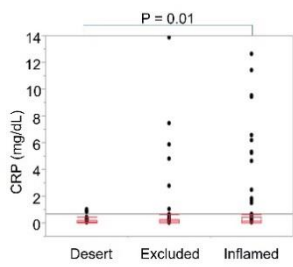
ヒト単球系培養細胞 (U937) を、ホルボール 12-ミリスタート 13-アセタート (PMA) にて刺激すると形態が複雑化し M1 マクロファージ様に形質転換することを確認した。M1 マクロファージ様に形質転換した培養細胞をさらに、ヒト腎細胞がん細胞 (Caki-1) 培養上清で刺激すると、より形態が複雑化し、免疫抑制性の M2 マクロファージ様に形態変化をすることを確認し、腎がん細胞との相互作用により免疫担当細胞が免疫抑制性に誘導されるモデルを作成した。免疫抑制性の機能解析、炎症性サイトカインなどによる刺激実験にまでは至らなかった。



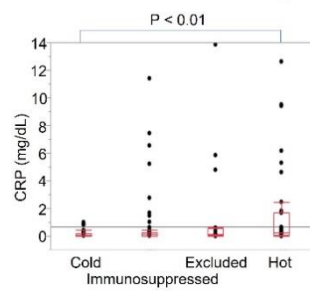
(4) 炎症と微小環境での免疫状態の関連解析

摘出した腎細胞がん標本にて、腫瘍局所への炎症/免疫細胞の浸潤と、血清 CRP 値との相関を調べた。3 段階免疫表現型分類法では腫瘍内への細胞浸潤を認める **inflamed** で、4 段階免疫表現型分類法では腫瘍内への細胞浸潤の程度が高い **hot** で、炎症スコアでは、細胞浸潤の程度が最も高い **score 2** でそれぞれ血清 CRP 値が高い傾向にあった。以上の結果より炎症/免疫細胞の局在および程度のいずれもが、血清炎症反応の亢進に関連していることが分かった。

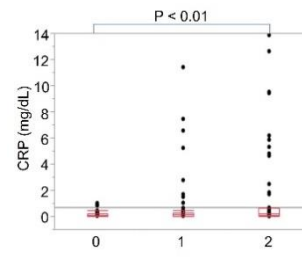
F: 3-tier immunophenotype



G: 4-tier immunophenotype



E: Inflammation score



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nguyen Mimi V., Walia Arman, Saidian Ava, Puri Dhruv, Meagher Margaret F., Hakimi Kevin, Tanaka Hajime, Patil Dattatraya, Yasuda Yosuke, Saito Kazutaka, Dhanji Sohail, Cerrato Clara, Narasimhan Rekha, Perry John, Master Viraj, Fujii Yasuhisa, Derweesh Ithaar H.	4. 巻 131
2. 論文標題 Impact of worsening surgically induced chronic kidney disease (CKD-S) in preoperative CKD-naive patients on survival in renal cell carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BJU International	6. 最初と最後の頁 219 ~ 226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bju.15861	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 Toide Masahiro, Saito Kazutaka, Yasuda Yosuke, Tanaka Hajime, Fukuda Shohei, Patil Dattatraya, Cotta Brittney H., Patel Sunil H., Master Viraj A., Derweesh Ithaar H., Fujii Yasuhisa	4. 巻 20
2. 論文標題 Prognostic Significance of C-reactive Protein in Patients With Non-metastatic Papillary Renal Cell Carcinoma: Results from the International Marker Consortium for Renal Cancer (INMARC) Cohort	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Genitourinary Cancer	6. 最初と最後の頁 e276 ~ e282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clgc.2022.03.004	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 Patel Sunil H., Derweesh Ithaar H., Saito Kazutaka, Patil Dattatraya, Meagher Margaret F., Bundayi Ahmet, Eldefrawy Ahmed, Patel Devin N., Nasserri Ryan, Yasuda Yosuke, Fujii Yasuhisa, Master Viraj A.	4. 巻 19
2. 論文標題 Preoperative Elevation of C-Reactive Protein Is a Predictor for Adverse Oncologic Survival Outcomes for Renal Cell Carcinoma: Analysis from the International Marker Consortium Renal Cancer (INMARC)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Genitourinary Cancer	6. 最初と最後の頁 e206 ~ e215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clgc.2021.02.003	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 Fukuda Shohei, Saito Kazutaka, Yasuda Yosuke, Kijima Toshiki, Yoshida Soichiro, Yokoyama Minato, Ishioka Junichiro, Matsuoka Yoh, Kageyama Yukio, Fujii Yasuhisa	4. 巻 9
2. 論文標題 Impact of C-reactive protein flare-response on oncological outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal for ImmunoTherapy of Cancer	6. 最初と最後の頁 e001564 ~ e001564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2020-001564	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 Cotta Brittney H., Meagher Margaret F., Patil Dattatraya, Saito Kazutaka, Patel Sunil H., Patel Devin N., Miller Nathan, Dutt Raksha, Keiner Cathrine, Bradshaw Aaron W., Wan Fang, Eldefrawy Ahmed, Yasuda Yosuke, Fujii Yasuhisa, Master Viraj, Derweesh Ithaar H.	4. 巻 127
2. 論文標題 Elevated preoperative C reactive protein is associated with renal functional decline and non cancer mortality in surgically treated renal cell carcinoma: analysis from the INternational Marker Consortium for Renal Cancer (INMARC)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BJU International	6. 最初と最後の頁 311 ~ 317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bju.15200	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6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Margaret Meagher, Clara Cerrato, Dhruv Puri, Franklin Liu, Aastha Shah, Saeed Ghassemzadeh, Sohail Dhanji, Luke Wang, Dattatraya Patil, Kazutaka Saito, Yosuke Yasuda, Ryan Nasserri, Yasuhisa Fujii, Viraj Master, and Ithaar Derweesh
2. 発表標題 PROPOSAL FOR RECLASSIFICATION OF UPSTAGED T1 AND T2 AND PATHOLOGICAL T3 RCC BASED ON IMPROVED ALIGNMENT OF SURVIVAL ANALYSES
3. 学会等名 Annual meeting of the American Urological Association 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ryan Nasserri, Viraj Master, Yasuhisa Fujii, Margaret Meagher, Kevin Hakimi, Ava Saidian, Dattatraya Patil, Kazutaka Saito, and Ithaar Derweesh
2. 発表標題 IMPACT OF PRIMARY TUMOR SIZE ON CANCER-SPECIFIC AND ALL-CAUSE MORTALITY IN PATIENTS UNDERGOING CYTOREDUCTIVE NEPHRECTOMY FOR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA: ANALYSIS FROM THE INTERNATIONAL MARKER CONSORTIUM FOR RENAL CANCER [INMARC]
3. 学会等名 Annual meeting of the American Urological Association 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	John Perry, Viraj Master, Hajime Tanaka, Arman Walia, Ava Saidian, Rekha Narasimhan, Mimi Nguyen, Madison Chakoumakos, Margaret Meagher, Juan Javier-Desloges, Dattatraya Patil, Kazutaka Saito, Yasuhisa Fujii, and Ithaar Derweesh
2. 発表標題	DIFFERENCES IN PREDICTIVE ABILITY OF CRP AND DE RITIS RATIO FOR OUTCOMES IN RENAL CELL CARCINOMA
3. 学会等名	Annual meeting of the American Urological Association 2022 (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	John Perry, Hajime Tanaka, Arman Walia, Ava Saidian, Rekha Narasimhan, Mimi Nguyen, Madison Chakoumakos, Margaret Meagher, Juan Javier-Desloges, Kazutaka Saito, Yasuhisa Fujii, and Ithaar Derweesh
2. 発表標題	C-REACTIVE PROTEIN AND RISK OF MAJOR COMPLICATIONS AND MORTALITY OUTCOMES IN PATIENTS UNDERGOING SURGERY FOR RENAL CELL CARCINOMA
3. 学会等名	Annual meeting of the American Urological Association 2022 (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Margaret Meagher, Dattatraya Patil, Kazutaka Saito, Devin Patel, Juan Javier-Desloges, Fady Ghali, Kevin Hakimi, Shady Soliman, Julia Yuan, Fang Wan, Yasuhisa Fujii, Viraj Master, and Ithaar Derweesh
2. 発表標題	IMPACT OF ELEVATED C-REACTIVE PROTEIN ON SURVIVAL OUTCOMES IN SMALL RENAL MASSES: ANALYSIS OF THE INMARC REGISTRY
3. 学会等名	Annual meeting of the American Urological Association 2021 (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Fukuda S, Saito K, Yasuda Y, Soma T, Toide M, Fukushima H, Moriyama S, Uehara S, Fukui N, Kijima T, Yoshida S, Yokoyama M, Ishioka J, Matsuoka Y, Kageyama Y, Fujii Y
2. 発表標題	Early flare-response of C-reactive protein is associated with efficacy of nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma
3. 学会等名	The 114th annual meeting of the American Urological Association (国際学会)
4. 発表年	2019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	中山 貴之 (Nakayama Takayuki) (10727225)	東京女子医科大学・医学部・助教 (32653)	
研究 分担者	北野 滋久 (Kitano Sige-hisa) (60402682)	公益財団法人がん研究会・有明病院 がん免疫治療開発部・ 部長 (72602)	

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