

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：83813

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18640

研究課題名(和文) 卵巣癌における抗VEGF抗体耐性メカニズムと腫瘍免疫の解析

研究課題名(英文) The mechanism of resistance to anti-VEGF antibody is related to tumor immunity in ovarian cancer patients

研究代表者

堀川 直城 (Horikawa, Naoki)

地方独立行政法人静岡県立病院機構静岡県立総合病院(救急診療部、循環器病診療部、がん診療部、臨床診療部・臨床診療部・医長)

研究者番号：60839140

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：進行卵巣癌において抗VEGF抗体(ベバシズマブ)が広く使用されているがその治療効果には個人差がある。その治療効果の違いのメカニズムは分かっていない。これまで私たちが行った先行基礎研究で、ベバシズマブの治療効果と腫瘍の免疫抑制が関連することが分かっていた。今回、ベバシズマブを使用し術前化学療法を行った進行卵巣癌症例の血液や腹水、手術検体を用い、ベバシズマブの治療効果と、腫瘍局所の免疫状態の関連について解析を行った。炎症性サイトカイン蛋白が、ベバシズマブ併用化学療法の治療効果に関連することが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、炎症性サイトカインを測定することで、進行卵巣癌におけるベバシズマブ併用化学療法が有効な症例を層別化できる可能性、ならびにベバシズマブの治療抵抗性に免疫状態が関連する可能性を示唆している。今後、卵巣癌に対するベバシズマブ抵抗性症例に対し、腫瘍免疫を標的とする新規治療の開発が待たれる。

研究成果の概要(英文)：Anti-VEGF antibody (bevacizumab) is broadly used for the treatment with ovarian cancer, but there are individual differences in the curative effect. the mechanism of the difference in curative effect remains unknown. Ever before, it was revealed that the immunosuppression in tumor microenvironment was related to the effect of bevacizumab by the previous studies. Using blood, ascites and tumor specimen of the advanced ovarian cancer case that underwent chemotherapy using bevacizumab, the relationship between the response of chemotherapy using bevacizumab and immune status in the local immunity was investigated. Several inflammatory cytokine protein was found to be related to the response of the bevacizumab combination chemotherapy.

研究分野：腫瘍免疫

キーワード：抗VEGF抗体 進行卵巣癌

【研究の目的】

予後不良である卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対して近年、血管新生阻害剤である抗 VEGF 抗体(ベバシズマブ)が臨床応用されるようになったが予後改善効果は乏しく、その耐性メカニズムは明らかでない。また、基礎的研究においてベバシズマブや化学療法耐性に腫瘍免疫が関与することが報告されている。本研究は、患者検体を用いて、ベバシズマブ併用化学療法による腫瘍免疫の変化に着目し、ベバシズマブ薬剤抵抗性に関わる分子を同定し、ベバシズマブ併用化学療法が有益な症例を層別化することを目的として研究を開始した。

【研究の背景】

これまでの研究で、卵巣癌局所の腫瘍浸潤 CD8 陽性リンパ球数や、卵巣癌細胞が発現する免疫抑制分子である PD-L1 が患者予後に関わることが分かっている。また、新たな免疫抑制性細胞分画である骨髄由来免疫抑制性細胞 (MDSCs) の浸潤が卵巣癌の腫瘍進展や患者予後不良に強くかかわることが分かってきた。それに加え、卵巣癌マウスモデルを用いた基礎的研究において、抗 VEGF 抗体による治療抵抗性に MDSCs の浸潤が関与することも証明された。MDSCs は複数のサイトカインにより誘導される免疫抑制性細胞分画の一つであり、他癌種では薬剤治療抵抗性に関わる報告も見られる。卵巣癌における MDSCs の誘導因子は複数報告されており、MDSCs の誘導サイトカインである CXCL1, CXCL2 は、卵巣癌患者血清を用いた予後層別化マーカーになり得るとした報告もあるが、卵巣癌において薬剤感受性とサイトカインの関連については未だ不明である。

近年、卵巣癌治療において術前化学療法(NAC)にベバシズマブを加えることの有用性が報告された。我々は 2017 年以降、腹腔鏡下に組織生検を施行し、組織型を確定させた後、ベバシズマブ併用化学療法を 3-4 コース行い、NAC 後の開腹卵巣癌摘出手術を施行している。これまで、ベバシズマブ投与後に手術を行うケースは非常に稀であったため、サンプルの確保が困難であったが、今後は同一患者における NAC 前後のサンプルを回収することにより、ベバシズマブ投与前後の腫瘍微小環境の比較検討が可能となっている。

このような背景にあって、ベバシズマブ併用化学療法において患者サンプルを用いた MDSCs 誘導サイトカインの検出に関する検討はこれまでなされていない。本研究では、ベバシズマブ併用化学療法の前後での患者血清における MDSCs 誘導サイトカインの値の変化、腹水中のサイトカインと血清サイトカインの相関、術前化学療法の臨床的な奏効率とサイトカイン値の相関といった基礎的データを収集し、そのデータを基にベバシズマブ併用化学療法の有効な患者群を層別化し、卵巣癌患者の実臨床にフィードバックをかけることを目的とし研究を行った。

【研究の方法】

方法は、ベバシズマブ併用化学療法を行う予定の進行卵巣癌患者から、治療前の血液と腹水を回収しサイトカインの定量を行う。さらに、術前化学療法終了後、開腹根治手術を施行するが、治療開始前の生検標本と根治手術時の検体の免疫染色を実施し、免疫細胞浸潤や低酸素状態を評価した。術前化学療法の奏効率と、サイトカインや免疫染色の結果に関連を認めるかどうか検討を行った。

【研究の結果】

化学療法による治療効果を RECIST に基づいて評価し、化学療法奏効群 (CR+PR 群) 非奏効群 (SD+PD 群) に分類した。個々の症例に対する腫瘍縮小率を算出した。

化学療法前の血液サンプルでは、化学療法非奏効群において IL-6 が高く、CXCL12 が低かった。さらに、IL-6、CXCL1、IL-8 は奏効率と逆相関し、CXCL12、CCL2 は奏効率と相関関係を認めた。腹水サンプルでは、CXCL12、VEGF は奏効率と相関し、IL-6 は奏効率と逆相関を認めた。免疫染色では、非奏効群において、生検標本にける腫瘍局所に浸潤する CD8 陽性細胞が少なく HIF-1 発現が高い傾向にあった。

これらの結果から、進行卵巣癌においてベバシズマブ併用化学療法の治療効果と炎症性サイトカインの関連があることが分かった。さらに、腫瘍局所の免疫状態や低酸素状態が治療効果とも関連があることが分かった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
---------	---------