

令和 4 年 5 月 7 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18699

研究課題名(和文) 上皮性卵巣癌の治療過程におけるM2マクロファージの変化と新規治療戦略への応用

研究課題名(英文) Changes of M2 macrophages in the treatment process of epithelial ovarian cancer

研究代表者

坪木 純子 (Tsuboki, Junko)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・助教

研究者番号：70772408

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、抗癌剤による卵巣癌治療がM2マクロファージの浸潤に及ぼす影響を検討し、予後との関連についての解明を進めた。
11例(死亡例8例、生存例3例)を対象とし研究したところ、死亡例ではM2マクロファージが増加していたのに対して、生存例では減少していた。
この課題は2022年度以降も研究継続予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、抗癌剤による卵巣癌治療がM2マクロファージの浸潤に及ぼす影響を検討し、予後との関連についての解明を進めることにより、現在注目されている免疫療法の一つとして、卵巣癌治療において、癌細胞をターゲットとしたM2マクロファージを制御するという新たな治療戦略の確立をめざし、卵巣癌の予後改善を期待するものである。

研究成果の概要(英文)：In this study, we examined the effect of ovarian cancer treatment with anticancer drugs on the infiltration of M2-macrophages, and clarified the relationship with the prognosis.

We examined 11 cases(8 dead and 3 alive cases), in deaths, M2-macrophages increased, while in survival cases, it decreased.

This project is scheduled to continue research after 2022.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：卵巣癌 マクロファージ

1. 研究開始当初の背景

本邦の卵巢癌患者数は増加傾向にあり、最新のデータでは、2010年に治療を開始された卵巢癌患者は4,330人で、治療開始5年後には1,284人が死亡しており、卵巢癌は女性性器悪性腫瘍の中で最も死亡者数の多い疾患である。この卵巢癌は多量の腹水を伴い腹膜播種をきたす特異的な進展様式をとるため、進行した状態で発見されることが多く、約半数の症例が予後不良な、進行期症例である。さらに、卵巢癌は進行期が重要な予後不良因子とされていることから、進行期における治療成績の向上・改善が卵巢癌治療の大きな課題となっている。一方で、卵巢癌は化学療法に対する反応性が良好な腫瘍であると知られているが、進行期症例においては依然として予後不良であり、これまでとは異なる新規治療法の開発が模索されている。

また近年、卵巢癌組織中には多くのマクロファージ (M ϕ) の浸潤が認められることが知られている。この M ϕ は炎症惹起性の古典的活性化マクロファージ (M1 M ϕ) に加え、抗炎症性、組織修復性のオルタナティブ活性化マクロファージ (M2 M ϕ) の2種類のフェノタイプに大別されている。一般的にがんにおいては、M2 M ϕ が腫瘍組織において血管新生を誘導し、IL-10、PGE₂ 等の免疫抑制分子を産生することで抗腫瘍免疫を抑制し、腫瘍増殖に関与する。また、IL-4 や STAT3/6 を欠損したマウスでは、腫瘍組織での M ϕ の M2 分化が抑制され、M1 M ϕ の割合が増えることで抗腫瘍免疫が活性化し、がんの発育・転移が抑制されることが知られている (図1)。よって、M ϕ の活性化状態を M2 から M1 へ転換することが新たながん治療への応用につながると期待されている。

卵巢癌治療において、手術の完遂度は治療因子の中でも特に重要な因子であり、特に、進行癌においては術後の残存腫瘍径が予後と相関するといわれている。このことから、手術においては病巣の完全摘出が望ましいが、進行症例で広範囲にわたる腹膜播種や転移巣を伴っている場合には完全摘出が不可能であるため化学療法にゆだねられるところが多い。しかし、前述した卵巢癌細胞と M2 M ϕ の関連については、診断時における検討のみで治療経過中の変化について検討した報告はない。すなわち、診断時に M2 M ϕ の浸潤が多い症例は予後不良とされているが、治療過程における M2 M ϕ の浸潤数の変化が予後に与える影響は解明されていない。すなわち、卵巢癌の治療過程における M2 M ϕ の役割の解明が必要である。

2. 研究の目的

前述した背景から M2 M ϕ の減少が予後の改善に寄与するのであれば、臨床的側面からもこれらの治療薬の有用性が示されることになる。そこで、本研究では、卵巢癌における手術と抗癌剤による集学的治療過程において、M ϕ の分化や浸潤 (総 M ϕ , M2 M ϕ) の変化について検討し予後との相関性を明らかにすること、ならびにマウス卵巢癌腹膜播種モデルを用いて M2 M ϕ における CD163 の機能的な重要性を明らかにすることで、新規治療薬の標的因子ならびに予後予測因子として M ϕ の位置づけを解明することを目的とする。本研究は、これまでの研究とは異なる、卵巢癌の治療過程という時間軸における M ϕ の活性化状態について M1/M2 概念を導入し、新たな視点から M ϕ の機能について解析を加えることで、卵巢癌治療の転帰も予測可能にし、治療法への展開を目指す新たな取り組みである。また、これまでの新規治療法の開発では、直接的に卵巢癌細

胞を標的とする研究が大部分であったが、本研究では微小環境中の M ϕ をターゲットとする新たな試みである。さらに、微小環境を構成する M ϕ と卵巣癌の予後との関連性を示すことは、卵巣癌細胞の進展機構の解明の一助となり得ると考えられる。

3. 研究の方法

- 1) 当施設で加療を行った卵巣癌症例を集積し臨床病理学的検討を行う。さらに、初回手術後に化学療法を施行し、化学療法後に残存病巣の摘出術を施行した症例について、それぞれの摘出標本の免疫組織化学を行い、化学療法による M ϕ の分化・活性化ならびに浸潤の変化を比較検討する。
- 2) 卵巣癌モデルマウスを用いて、M ϕ の分化制御ならびに浸潤抑制が既存の抗癌剤の奏効率へ及ぼす影響と予後を検討する。
- 3) マウス卵巣癌腹膜播種モデルを用いて、M ϕ 活性化制御化合物の有効性の検証ならびに M2 M ϕ を抑制するためのターゲット分子としての CD163 の有効性を検証する。

詳細な研究計画および方法としては、当施設で加療を行った上皮性卵巣癌症例の臨床検体を用いて、病理組織学的に M ϕ の浸潤や pSTAT3 陽性細胞の変化を評価し、再発率、生存率などの予後との関連を検討する。さらに、卵巣癌モデルマウスを用いて、M ϕ を中心とした癌微小環境の制御が予後を改善することを示すとともに、M ϕ 活性化制御化合物の卵巣癌治療における有効性を検証する。

4. 研究成果

2008 年から 2014 年までの 7 年間に当施設で加療した 186 例のうち、死亡例 8 例と生存例 3 例の計 11 例を対象として M2M ϕ の変化について評価した結果、死亡例では M2M ϕ 変化率が 99.2 ~ 446.6%と横ばい~増加していたのに対して、生存例では 25 ~ 75%と減少していた。本研究は、次年度以降も継続予定であり、対象期間を 2004 年から 2018 年の 15 年に拡大し(当該期間の上皮性卵巣癌全症例は約 400 例と見込まれる) pSTAT3 や Ki-67 などの他のパラメーターについての評価も進めていく。

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