

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：32203

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18968

研究課題名(和文) 口腔癌治療における制御性T細胞の変動解析と分子標的薬の効果的な適用法の探索

研究課題名(英文) Exploratory research for effective application of molecular targeted drugs by analysis of regulatory T cell variation in oral cancer treatment

研究代表者

福本 正知 (Fukumoto, Chonji)

獨協医科大学・医学部・講師

研究者番号：00741828

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は口腔癌に対する既存治療と分子標的薬であるCetuximabがどのような免疫学的変化をもたらすか、腫瘍免疫の制御に関する制御性T細胞に注目し、腫瘍免疫学的に口腔癌における各種治療法のより効果的な適用時期を検討することを目的とした。新型コロナウイルス感染症の流行状況により日常診療および臨床検体の採取や抽出・解析に大きく支障をきたしたこともあり、当初想定していた検体数の採取に至らず、必要なデータは得られなかった。その一方で本研究に伴って収集した臨床病理組織学的な所見・データを用いて、本研究の主要テーマの一つであるCetuximab、腫瘍免疫に関する含めた論文・学会発表を行うことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果に伴って、口腔癌の状態やその患者背景(臨床病理学的、腫瘍免疫学的)に応じて、術後の再発・転移リスクを考慮した術後治療方法やサーベイランス(術後患者の再発・転移・イベント発生を監視すること)を適切に選択する方法を、統計学的解析によって提言することができた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to investigate what immunological changes would be brought about by existing therapies and the molecularly targeted drug cetuximab for oral cancer, to focus on regulatory T cells involved in the regulation of tumor immunity, and to examine when various therapies could be applied more effectively in oral cancer from a tumor immunological viewpoint. Unfortunately, the epidemic of novel coronavirus infection (COVID-19) greatly interfered with routine medical practice and the collection, extraction, and analysis of clinical specimens, and we were not able to collect the number of specimens we had initially anticipated, so we were unable to obtain the data we needed. On the other hand, we were able to use the clinicopathological findings and data collected in this study to publish some research papers and present them at conferences, including those related to cetuximab and tumor immunity, which was one of the main themes of this study.

研究分野：口腔腫瘍学

キーワード：口腔癌 制御性T細胞 分子標的薬 腫瘍免疫 抗体依存性細胞障害活性

1. 研究開始当初の背景

既にこれまで口腔癌に対する治療として、手術療法・放射線治療・化学療法が主要な治療法として確立している。しかし手術療法は腫瘍周囲の正常組織も含めて切除する必要があり放射線治療や化学療法も周囲正常組織への一定のダメージが避けられない。また悪性腫瘍の特性である浸潤・転移能はその制御を困難にし、進行癌や多発転移に対しては治療の選択肢が限られていた。癌治療における腫瘍制御の理想として、周囲正常細胞を温存しつつ腫瘍細胞のみを傷害する治療法が求められてきたが、分子生物学的手法や研究の著しい進歩により近年、分子標的薬が実用化・適用されるようになった。口腔を含めた頭頸部癌では、特に抗ヒト EGFR 抗体の Cetuximab や抗ヒト PD-1 抗体の Nivolumab はこれまで制御困難とされた症例に対して大きな効果を発揮している。今後は、手術療法・放射線治療・従来の化学療法に分子標的・免疫療法薬の併用がスタンダードな治療法として確立される可能性が高い。既に各種大規模臨床試験の結果、再発・転移頭頸部扁平上皮癌 (R/M HNSCC) に対しては、Cetuximab がファーストライン (第 3 相 EXTREME 試験) として提唱され、プラチナ耐性の R/M SCCHN に対する Nivolumab の効果 (第 3 相 CheckMate 141 試験) も明らかになっている。

しかし治療法のバリエーションが増えている一方、その組み合わせや適切な使用タイミングは複雑を極めている。特に免疫療法薬では、腫瘍免疫の状態によりその効果に大きな差がみられることが知られている。分子標的薬が効果を発揮するメカニズムの一つとして抗体依存性細胞傷害 (Antibody-Dependent-Cellular-Cytotoxicity: ADCC) 活性があり、その一方で negative な調節機構として制御性 T 細胞 (Regulatory T cell: Treg) の関与が注目されている。Treg は免疫抑制特性を有し、自己寛容の維持において重要な役割を果たすリンパ球の部分集団である。免疫応答によって誘発される自己傷害性ダメージから組織を保護する働きがある一方、腫瘍免疫においては腫瘍細胞に対する応答に抑制的に作用してしまう。Treg は通常 FOXP3 を発現する CD4+ CD25high な T 細胞として特徴づけられる。

今日の口腔癌治療においては単一の治療法のみであることは極めて少なく、手術療法を中心に複数の治療法を病態に併せて組み合わせているのが現実である。分子標的・免疫療法薬の出現・台頭がある中で、腫瘍免疫の状態が腫瘍制御において果たす役割は極めて大きい。腫瘍免疫に抑制的に働く Treg が、果たして口腔癌一次治療の各過程においてどのような変化を示しているかは今だ明らかでない。

2. 研究の目的

本研究は口腔癌に対する手術・化学・放射線治療そして分子標的薬が担癌宿主にどのような免疫学的変化をもたらすか、腫瘍免疫の制御に大きく関与すると考えられている Treg に注目し、口腔癌患者において 1 スポットだけでなく各治療時期での Treg を細かく解析、腫瘍免疫学的に各種治療法により効果的な適用時期を検討することを目的とするものである。さらに得られたデータをもとに口腔癌マウスモデルを用い、in vivo において Cetuximab, Nivolumab, 5-FU, CDDP, Paclitaxel 等の化学療法剤の組み合わせ・投与タイミングによる抗腫瘍効果と各種免疫細胞の質的および量的変化を解析する。加えて、各結果から末梢血 Treg が臨床的な各状態における腫瘍免疫を表現し、治療法選択のマーカーになりうる可能性も検討する。

3. 研究の方法

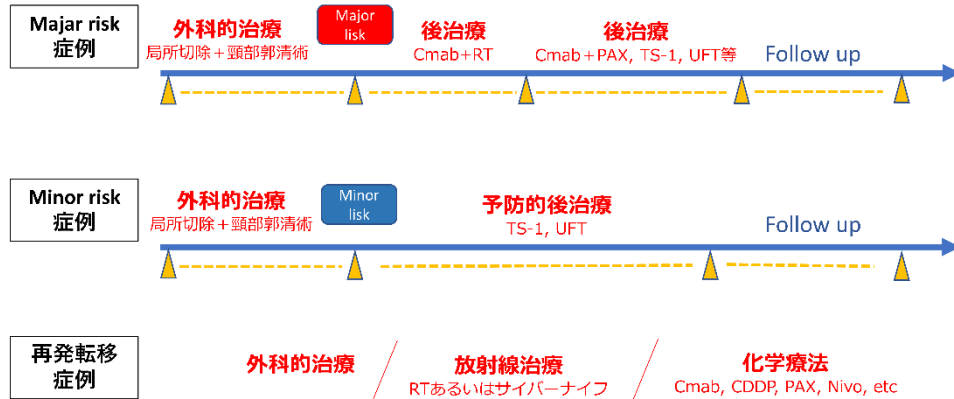
(1) 口腔癌患者の末梢血サンプルより各治療法・スポットにおける Treg の変化を明らかにする。(Fig.1)

(2) 口腔癌患者における Treg の変化とその他の臨床的指標 (血液検査結果、予後) との関連性について解析・明らかにする。

(3) 担癌モデルマウスを作製し、臨床サンプルから得られた知見をもとに in vivo における各種化学療法の組合せと Treg の変化、抗腫瘍効果を明らかにする。(Fig.2)

(4) 上記研究結果より、口腔癌治療における各種化学療法剤、特に分子標的薬・免疫療法薬の適切な使用タイミングを明らかにする。さらに末梢血 Treg が臨床的な各状態における腫瘍免疫を表現し、治療法選択のマーカーになりうるかどうかを検討する。

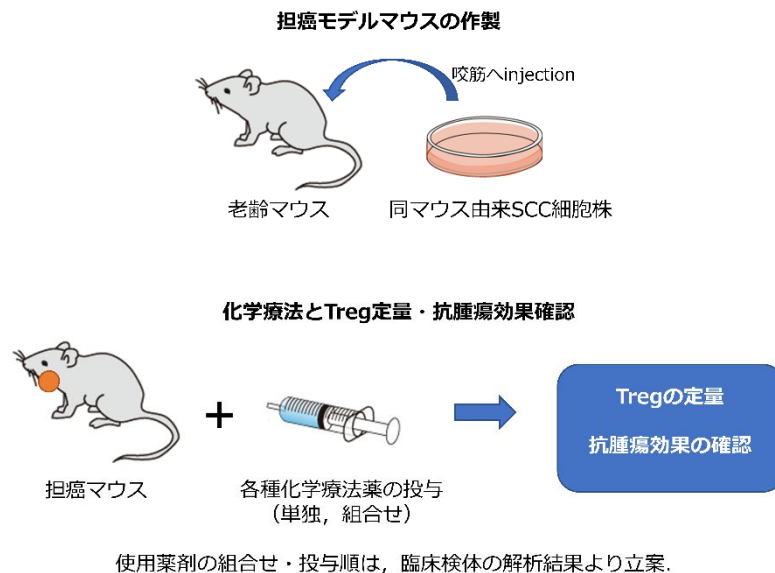
Fig.1) 当施設におけるCmabを含む口腔癌系統的治療方針と制御性T細胞 (Treg)の測定・解析



Major risk : 1次手術にて、切除断端陽性・近接、多発の頸部リンパ節転移・頸部リンパ節転移の節外浸潤など、再発・転移リスクが高いと考えられる状態
Minor risk : 1次手術にて、切除断端陰性および頸部リンパ節転移なし・あるいは単発転移など、再発・転移リスクが低いと考えられる状態

▲ : 想定するTreg測定スポット Cmab:Cetuximab, PAX:Paclitaxel, Nivo:Nivolumab, RT:放射線治療

Fig.2) 担癌マウスモデルを用いた各種化学療法剤の組合せと制御性T細胞 (Treg)の測定・解析、治療効果判定



4 . 研究成果

本研究実施に関する臨床検体採取・使用について所属施設の臨床研究審査委員会の承認は適切に得られていたが、また個々の患者の末梢血検体については残念ながら当初想定していた検体数の採取に至らず、結果を解釈できるようなデータは得られなかった。これは新型コロナウイルス感染症の流行状況により日常診療および臨床検体の採取や抽出・解析に大きく支障をきたしたことも影響している。その一方で、国内・国際学会への参加が困難な状況であったが、文献等の資料などを活用し研究計画に関わる最新の知見を学ぶことができた。また本研究に伴って収集した臨床病理組織学的な所見・データを用いて、本研究の主要テーマの一つである口腔癌患者における Cetuximab の適切な適用法や腫瘍免疫学的見地からの適切な surveillance 方法に関する論文・学会発表を行うことができた。当初の研究計画を完遂することができなかったことが非常に残念であるが、本研究に際して得られた知見、成果を用いて、新規研究への課題としたいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Fukumoto Chonji, Sawatani Yuta, Shiraishi Ryo, Zama Manabu, Shimura Michiko, Hasegawa Tomonori, Komiyama Yuske, Fujita Atsushi, Wakui Takahiro, Kawamata Hitoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Effectiveness of cetuximab as preemptive postsurgical therapy for oral squamous cell carcinoma patients with major risk: a single center retrospective cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Investigational New Drugs	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） 10.1007/s10637-021-01062-0	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 Fukumoto Chonji, Ogasawa Shouhei, Tani Masashi, Hyodo Toshiki, Kamimura Ryouta, Sawatani Yuta, Hasegawa Tomonori, Komiyama Yuske, Fujita Atsushi, Wakui Takahiro, Haruyama Yasuo, Kobashi Gen, Kawamata Hitoshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Clinical characteristics, treatment methods and prognoses of patients with oral squamous cell carcinoma in Japanese population: a single institution retrospective cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Geriatrics	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/s12877-020-01902-3	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 Fukumoto Chonji, Oshima Ryo, Sawatani Yuta, Shiraishi Ryo, Hyodo Toshiki, Kamimura Ryouta, Hasegawa Tomonori, Komiyama Yuske, Izumi Sayaka, Fujita Atsushi, Wakui Takahiro, Kawamata Hitoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Surveillance for Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma after Complete Surgical Resection as Primary Treatment: A Single-Center Retrospective Cohort Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 5843 ~ 5843
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers13225843	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Sawatani Yuta, Komiyama Yuske, Kamimura Ryouta, Shimura Michiko, Hasegawa Tomonori, Fukumoto Chonji, Kuribayashi Nobuyuki, Fujita Atsushi, Wakui Takahiro, Nakashiro Koh-ichi, Uchida Daisuke, Kawamata Hitoshi
2. 発表標題 Paclitaxel potentiated the anticancer effect of cetuximab via enhancing the antibody-dependent cellular cytotoxicity on oral squamous cell carcinoma cells in vitro.
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名	福本正知, 澤谷祐大, 上村亮太, 長谷川智則, 八木沢就真, 齋藤正浩, 大久保真希, 藤田温志, 和久井崇大, 川又均
2. 発表標題	口腔扁平上皮癌患者の治療後イベント(再発, 転移)発生リスク因子とサーベイランス
3. 学会等名	第65回(公社)日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	白石怜、福本 正知、澤谷 祐大、志村 美智子、大島 遼、上村 亮太、依藤 俊暉、和久井 崇大、川又 均
2. 発表標題	口腔扁平上皮癌1次手術症例におけるInflammation based prognostic scoresの検討
3. 学会等名	第210回 口腔外科学会関東支部学術集会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Yuta Sawatani, Yusuke Komiyama, Ryouta Kamimura, Michiko Shimura, Tomonori Hasegawa, Chonji Fukumoto, Atsushi Fujita, Takahiro Wakui, Hitoshi Kawamata
2. 発表標題	Bone marrow-derived cells contribute to develop squamous cell carcinoma
3. 学会等名	第57回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Yuta Sawatani, Yusuke Komiyama, Ryouta Kamimura, Michiko Shimura, Tomonori Hasegawa, Chonji Fukumoto, Atsushi Fujita, Takahiro Wakui, Hitoshi Kawamata
2. 発表標題	Combination of Paclitaxel and Cetuximab -Effect on oral squamous cell carcinoma cell lines-
3. 学会等名	第57回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 Chonji Fukumoto, Toshiki Hyodo, Ryo Oshima, Yuta Sawatani, Ryo Shiraishi, Ryouta Kamimura, Sayaka Izumi, Takahiro Wakui, Atsushi Fujita, Hitoshi Kawamata
2. 発表標題 A retrospective cohort study: Effectiveness of preemptive postsurgical therapy by cetuximab for oral squamous cell carcinoma patients with major risk
3. 学会等名 4th Asian Congress on Oral & Maxillofacial Surgery (国際学会)
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

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