

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09734

研究課題名(和文) 頭頸部癌に対する免疫療法の効果改善のための免疫原性細胞死の研究

研究課題名(英文) immunogenic cell death in the immunotherapy of head and neck cancer

研究代表者

山内 盛泰 (Yamauchi, Moriyasu)

佐賀大学・医学部・准教授

研究者番号：30572838

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：C57BL/6Nマウスに対するがん細胞株の皮下移植実験を行った。3LL細胞の皮下移植、抗PD-1抗体(4H2)の腹腔内投与を行った。生存には各群の差はみられなかったが、腫瘍体積縮小には4H2容量依存的な効果がでる傾向がみられた。続いて4H2腹腔内投与単独群、エタノール局注単独群、4H2腹腔内投与+エタノール局注併用群の比較実験を行った。エタノール局注単独群、4H2腹腔内投与群よりも4H2腹腔内投与+エタノール局注併用群では腫瘍体積縮小効果が高い傾向がみられているが、生存には有意な差はみられなかった。現在、4-Nitroquinoline 1-Oxideによる誘発舌癌モデルによる条件検討中。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫チェックポイント阻害剤治療の有効性は確立しているが、非常に高価な薬剤である点と頭頸部癌に対する効果が低いことが問題となっている。本研究では、腫瘍内にエタノール注入することで免疫原性細胞死を誘導し、低コストで比較的安全に免疫チェックポイント阻害剤治療の効果を改善することを目的としていたが、一時的な腫瘍体積の縮小効果はみられるものの、生存率を改善することはできなかった。実臨床においては腫瘍体積の縮小によるQOLの改善に資する可能性があることは示唆されたが、本来の目的である生存期間の延長は得られないという結果であった。本研究を踏まえて、新たなアプローチによる治療法の開発が望まれる。

研究成果の概要(英文)：C57BL/6N mice were subcutaneously inoculated with 3LL cancer cell line and treated with intraperitoneal administration of anti-PD-1 antibody (4H2) with or without intratumoral ethanol injection. There was no differences in survival between the groups, but there was a trend towards a volume-dependent effect of 4H2 on tumour volume reduction. Also, there was a trend towards greater tumour volume reduction in the 4H2 intraperitoneal administration plus ethanol intratumoral injection group than in the 4H2 administration group. Currently, this study is on-going in a 4-Nitroquinoline 1-Oxide induced tongue cancer model.

研究分野：腫瘍免疫学

キーワード：腫瘍免疫 免疫原性細胞 抗PD-1抗体 頭頸部癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌に対する免疫チェックポイント阻害剤治療の効果が低いことが問題となっている。頭頸部癌は免疫原性が低いことがわかっており、これが免疫療法の効果が得られにくく原因の1つと考えられる。がん細胞に danger-associated molecular patterns (DAMPs) やがん抗原の放出により免疫原性が高まる immunogenic cell death (ICD) を誘導することで免疫療法の効果を改善する新たな治療法を開発することが本研究の目的である。マウス固形腫瘍細胞移植モデルを用いて、エタノール腫瘍内注入療法により DAMPs が放出され ICD が誘導されること、また免疫療法(抗 PD-1 抗体)と併用することで抗腫瘍免疫が活性化することを、免疫染色や RT-PCR 法、フローサイトメトリー、血清 ELISA 法により解析する。ヒト頭頸部癌組織における化学療法前後の腫瘍微小環境や ICD の状態を免疫組織学的に調べ、治療効果や生命予後との関係の有無を解析する。これにより頭頸部癌に対する免疫療法の効果を改善する新たな治療法が開発が期待される。

2. 研究の目的

本研究では免疫原性が低く免疫療法の有効性の低い頭頸部癌において ICD の誘導により治療反応性を高めることを目指し、具体的にはマウスを用いた実験により治療介入で ICD を誘導し免疫療法の効果を改善する方法を開発すること、さらにヒト頭頸部癌における化学療法・放射線療法前後の腫瘍組織の免疫環境や ICD の状態と治療効果との関係を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

臨床的に ICD を誘導するために有効だと考えられるのがエタノール腫瘍内注入療法である。元々は腫瘍内に高濃度エタノールを注入し細胞壊死を引き起こす直接的な効果を期待して行われ、肝細胞癌では経皮的エタノール注入療法(PEIT)として行われている。頭頸部領域でも口腔咽頭や体表面付近と到達することが容易な部位のため、過去にエタノール腫瘍内注入療法が行われており、臨床応用するための問題は多くない。本研究はエタノール腫瘍内注入という全身的な影響が小さく、また頭頸部領域の部位的特徴を利用した方法で、ICD の誘導とそれによる免疫療法の効果を増強させることを目的としている。

これまで頭頸部癌領域にエタノール腫瘍内注入療法による ICD 誘導に関する報告は無く、全ての領域においても免疫チェックポイント阻害剤との併用の報告はない。古くは 1997 年にマウス B16 悪性黒色腫細胞移植モデルで、エタノール局注と IL-2 の併用で高い効果が得られたという報告があるが、当時は ICD という概念は無く詳細な検討はされていない。IL-2 が持つ T 細胞の分化と増殖を誘導する作用から考えると、本研究で想定している ICD 誘導と T 細胞免疫活性化の相互作用による効果であった可能性が考えられる。その後 ICD の概念の登場と免疫チェックポイント阻害剤の開発の後に同様の研究はされておらず、新しい知見、薬剤を元にした本研究によって、詳細なメカニズムの解析、有効な治療法が開発が可能になると考えている。

4. 研究成果

C57BL/6N マウスに対するがん細胞株の皮下移植実験を行った。3LL 細胞の皮下移植、抗 PD-1 抗体(4H2)の腹腔内投与を行った。生存には各群の差はみられなかったが、腫瘍体積縮小には 4H2 容量依存的な効果が見られる傾向がみられた。続いて 4H2 腹腔内投与単独群、エタノール局注単独群、4H2 腹腔内投与+エタノール局注併用群の比較実験を行った。エタノール局注単独群、4H2 腹腔内投与群よりも 4H2 腹腔内投与+エタノール局注併用群では腫瘍体積縮小効果が高い傾向がみられている(図)が、生存には有意な差はみられなかった。現在、4-Nitroquinoline 1-Oxide による誘発舌癌モデルによる条件検討中。

本研究では、腫瘍内にエタノール注入することで免疫原性細胞死を誘導し、低コストで比較的 safely 免疫チェックポイント阻害剤治療の効果を改善することを目的としていたが、一時的な腫瘍体積の縮小効果はみられるものの、生存率を改善することはできなかった。実臨床においては腫瘍体積の縮小による QOL の改善に資する可能性があることは示唆されたが、本来の目的である生存期間の延長は得られないという結果であった。本研究を踏まえて、新たなアプローチによる治療法が開発が望まれる。

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
研究分担者	倉富 勇一郎 (Kuratomi Yuichiro) (30225247)	佐賀大学・医学部・名誉教授 (17201)	
研究分担者	吉田 裕樹 (Yoshida Hiroki) (40260715)	佐賀大学・医学部・教授 (17201)	

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