

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07139

研究課題名（和文）膵がん免疫微小環境における神経系の役割

研究課題名（英文）Biological roles of neural system in pancreatic tumor immune microenvironment

研究代表者

平岡 伸介（Hiraoka, Nobuyoshi）

国立研究開発法人国立がん研究センター・先端医療開発センター・分野長

研究者番号：40276217

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）：がん間質の免疫微小環境はがんの生物学と密接な関係にある。本研究では神経系の役割を中心に膵がん微小環境形成・制御の理解を目指す。膵がん組織における交感・副交感・感覚神経密度は神経系により患者予後と有意に関連した。神経密度と共に変動する遺伝子を膵がん組織網羅的遺伝子発現解析により検討の結果、神経系と免疫系の密な関連性が示唆された。膵がん免疫微小環境形成に特定の神経系が深く関与していると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、ヒト膵がん間質の免疫微小環境を特徴付ける分子とそれら免疫微小環境を誘導する分子機序が明らかとなれば、がん生物学の理解を深める学術的意義にとどまらず、既存の免疫療法の問題点を克服し、効果的な免疫療法の開発や分子標的治療の開発、がんの予後予想の開発に寄与するものと期待される。また膵がんは、今もって罹患率と死亡率がほぼ同値を示す極めて難治性のがんであり、早期診断方法や効果的な治療法の確立が早急に望まれていることから、本研究により難治性膵がんの治療選択肢が広がるようになれば、国民の保険・医療に寄与するところが大きい。

研究成果の概要（英文）：The immune microenvironment of the cancer stroma is closely related to cancer biology. This study aims to understand pancreatic cancer microenvironment formation and regulation, focusing on the role of the nervous system. Sympathetic, parasympathetic, and sensory nerve density in pancreatic cancer tissue was significantly associated with patient prognosis by the nervous system. The results of a comprehensive gene expression analysis of pancreatic cancer tissues revealed a close association between the nervous system and the immune system. The specific nervous system was considered to be deeply involved in the formation of the pancreatic cancer immune microenvironment.

研究分野：病理学

キーワード：がん微小環境 免疫系 神経系 膵がん

1. 研究開始当初の背景

がんの重要な生物学的特性は、がん細胞、がん間質、または両者の相互作用によって規定される。がん間質を構成する一員として免疫担当細胞があり、それによるがん微小環境に与える影響は大きく、このがん免疫微小環境が形成される分子機構を理解し、それをコントロールすることが出来れば、新たながん治療に繋がるものと確信される。

研究者はこれまで、がん免疫微小環境に注目し、特にヒト膵がんを中心に進行がんと発がん・進展過程における宿主免疫応答性の変化について、臨床病理学的観点や分子機序の観点から研究を続けてきた。一方、免疫微小環境制御はがん細胞と免疫系のみには依存するものではなく、血管、神経、線維間質等の多様な微小環境構成要素や全身性要因による影響を受けており、各要因間の関係性の理解が免疫微小環境のより深い理解につながる。神経系との関係性に注目すると、免疫系は中枢神経系および末梢神経系により制御を受けるが、がん間質での制御については体系化された学説に至ってはいく多くが未だ解明されていない。

膵がん症例ではがん細胞が高頻度に神経浸潤を来し、がん神経浸潤が予後不良因子であることはよく知られている。最近、研究者らは 340 例の膵がん組織における神経変化を検討したところ、膵がん組織内の神経密度は慢性膵炎組織に比して有意に低下していること、神経密度低下が予後不良因子になること、また神経密度低下ががん細胞の神経浸潤と有意な相関のあることを見出した(Cancer Sci 2019;110:1491)。一方、がん間質での活動性高い抗腫瘍免疫環境を反映する、3次リンパ装置(TLO)は末梢神経を取り巻くように形成され、TLO 形成に末梢神経からのレチノイン酸分泌が重要と推定されている(Br J Cancer 2015;112:1782)。また抗腫瘍免疫反応のため、がん組織に向かうリンパ球の血管外遊走は神経系と深く関わっていることが示唆されている(Oncoimmunology 2020;9:1828812)。これらの変化にはがん細胞自身の特性も強く影響している。

以上のように、神経系が膵がん免疫微小環境形成の重要なポイントに関わっていることは明らかと考えられる。そこで本研究では神経系の役割に焦点を当て、膵がん間質における神経系・免疫系・血管系やがん細胞の関係性を調べることから、膵がん免疫微小環境の理解を深めたいと考えた。

2. 研究の目的

本研究で神経系の役割を中心に膵がん免疫微小環境形成・制御の理解を目指し、これを通じてがん免疫微小環境の理解を深めることを目的とする。特に本研究では、形態学的観察に基づく病理学的視点からアプローチしていく。はじめに膵がん組織に神経各種の神経密度と患者予後等の臨床病理学的関係について検討し、更にその関係性の分子メカニズムに迫るため膵がん組織の網羅的遺伝子発現解析を起点に、神経によるがん微小環境形成の調整機構について検討していく。

3. 研究の方法

網羅的遺伝子発現解析：当センターにて外科切除された新鮮膵がん組織から肉眼的にがん組織部分を採取後、液体窒素内で保存されていた検体から全 RNA を抽出し、SurePrint G3 (Agilent 社)を用いマイクロアレイ解析を実施した。遺伝子発現データは GeneSprints (Agilent 社)により解析後、IPA(Integrity Pathway Analysis)(トミーデジタルバイオロジー)を用いてパスウェイ解析を実施した。

免疫組織化学：膵がん外科切除症例のホルマリン固定・パラフィン包埋組織切片を用いて、ポリマー法により免疫組織化学を実施した。神経束全体は synaptophysin の発現により同定し、交換神経束・副交感神経束・感覚神経束は各 tyrosine hydroxylase (TH), vesicle acetylcholine transporter (VAcHT), substance P (SP) の発現により同定した。一次抗体(-)を陰性コントロールとした。免疫染色後、組織切片はホールスライドイメージングとして画像ファイルに変換され (NanoZoomer 2.0-HT, 浜松ホトニクス)、必要に応じて画像解析ソフト (Tissue Studio, Definiens, Germany) を用いて画像解析を実施した。

臨床病理学的解析：臨床病理学患者情報を医療記録より取得し、統計学的解析 (SPSS, IBM) を用いて対象因子と比較検討した。

4. 研究成果

(1) 膵がん組織に存在する神経束と患者予後との関係

膵がん外科切除症例(術前未治療)149 症例の膵がん組織最大割面部分を用いて、膵内に存在するがん組織の神経密度を解析するため、免疫組織化学を実施し、陽性所見を画像解析ソフトにより定量的に解析した。患者予後との関係を検討した結果、全神経密度の高い群は低い群に比して有意に予後が良好であった。以前に示した結果 (Cancer Sci 2019;110:1491) と同様の結果が別コホートでも示され、結果的に以前の結果が検証された。一方、交換神経束・副交感神経束・感覚神経束の神経密度と患者予後との関係を検討すると、一部の神経束密度のみが予後と有意な関係を示した。

(2) 神経密度変化とがん微小環境変化

膵がん組織内の神経密度が患者予後因子になることから、神経密度変化によるがん微小環境変化を検討するため、膵がん組織の網羅的遺伝子発現解析結果を神経密度の高い群 (n=7) と低い群 (n=7) 間で比較をした。神経密度に伴って有意に発現の変化する遺伝子を抽出し、それら遺伝子群に対して IPA パスウェイ解析を実施したところ、有意に変動しているパスウェイが 40 程度検出され、それらの多くは免疫系に関わるパスウェイであった。すなわち、がん微小環境の中で神経系の変化が免疫系と強く関連していることが示唆された。さらにその具体的なパスウェイから、膵がん間質ではその免疫微小環境形成に特定の神経系が深く関与していることが明らかとなった。これら神経による免疫微小環境調整の可能性について、現在さらに解析している。

今後さらに膵がん組織の神経系による微小環境形成の解明とその制御の理解を深めるため検討を続ける。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ishimoto-Namiki U, Ino Y, Esaki M, Shimada K, Saruta M, Hiraoka N.	4. 巻 47
2. 論文標題 Novel Insights Into Immunohistochemical Analysis For Acinar Cell Neoplasm of The Pancreas: Carboxypeptidase A2, Carboxypeptidase A1, and Glycoprotein 2.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Am J Surg Pathol.	6. 最初と最後の頁 525-534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000002024	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 -
1. 著者名 Watase C, Fuse M, Ino Y, Naito C, Hiraoka N.	4. 巻 79
2. 論文標題 Novel insights into immunohistochemical analysis for diagnosing serous neoplasm of the pancreas: aquaporin 1, stereocilin, and transmembrane protein 255B.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 872-879
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.14456	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 -
1. 著者名 Nakajima K, Ino Y, Naito C, Nara S, Shimasaki M, Ishimoto U, Iwasaki T, Doi N, Esaki M, Kishi Y, Shimada K, Hiraoka N.	4. 巻 126
2. 論文標題 Neoadjuvant therapy alters the collagen architecture of pancreatic cancer tissue via Ephrin-A5.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Br J Cancer	6. 最初と最後の頁 628-639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-021-01639-9	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 -
1. 著者名 Boottanun P, Ino Y, Shimada K, Hiraoka N, Angata K, Narimatsu H.	4. 巻 22
2. 論文標題 Association between the expression of core 3 synthase and survival outcomes of patients with cholangiocarcinoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncol Lett.	6. 最初と最後の頁 760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2021.13021	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 Nagashima Daisuke, Esaki Minoru, Nara Satoshi, Ban Daisuke, Takamoto Takeshi, Mizui Takahiro, Shimada Kazuaki, Hiraoka Nobuyoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Novel insights into the intraepithelial spread of extrahepatic cholangiocarcinoma: clinicopathological study of 382 cases on extrahepatic cholangiocarcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	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) 10.3389/fonc.2023.1216097	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 Doi Noriteru, Ino Yoshinori, Fuse Masanori, Esaki Minoru, Shimada Kazuaki, Hiraoka Nobuyoshi	4. 巻 37
2. 論文標題 Correlation of Vein-Rich Tumor Microenvironment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma With Tertiary Lymphoid Structures and Patient Outcome	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Modern Pathology	6. 最初と最後の頁 100401 ~ 100401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.modpat.2023.100401	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 -

〔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	石川 義典 (猪野義典)	国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・主任研究員	
	(Ishikawa Yoshinori)		
	(90291137)	(82606)	

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