

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 15 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22791527

研究課題名（和文） 卵巣癌の腫瘍局所における包括的な免疫環境の解析と治療応用への基礎的研究

研究課題名（英文） Comprehensive analysis of local immune state of ovarian cancers may provide a tool for the application of immune therapies to treat ovarian cancer patients.

研究代表者 濱西 潤三 (HAMANISHI JUNZO)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：80378736

研究成果の概要（和文）：卵巣癌の腫瘍局所でのがん免疫逃避機構について、腫瘍検体を持ちいて 11 個の免疫抑制因子（免疫抑制因子および免疫細胞分画）を調べ、それらの結果を定量化し階層的クラスタ解析を行った結果、予後が分かれるクラスタを発見した。またその意義について検討を行った結果、将来的には免疫状態に合わせた個別の治療が有用である可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Comprehensive analysis of local immune state of ovarian cancers by using hierarchical clustering of tumor-infiltrating immune cells and immunosuppressive factors was used to identify a subgroup of ovarian cancer patients with a better prognosis. This study also suggested that immunosuppressive factors might influence the pattern of tumor-infiltrating immune cells. The analyses shown here may lead to a precise understanding of the local immune status and provide a tool for the application of immune therapies to treat ovarian cancer patients.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,300,000	690,000	2,990,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：婦人科腫瘍学

1. 研究開始当初の背景

近年、腫瘍はその局所でさまざまな免疫抑制因子を発現したり分泌することにより、宿主免疫の攻撃から逃避するシステム「免疫逃避機構」を獲得していることが報告されているが、これら各因子を包括的に調べた研究はなかった。そこでわれわれは卵巣癌における腫瘍局所の状態を解析し新規免疫療法開発の糸口を探索することとした。

2. 研究の目的

卵巣癌の免疫抑制因子発現と、腫瘍内に浸潤した免疫細胞の分布を調べ、それぞれの強度および浸潤度を定量化し、全症例について免疫学的プロファイルを作り、臨床的に有意な集団に分類（クラスタリング）した際のその意義を検討した。

3. 研究の方法

患者の同意を得て、卵巣癌患者 70 例の手術検体を用いて腫瘍の免疫抑制因子 (TGF- β 1、COX-1/-2、PD-L1/-L2) 発現および、腫瘍内浸潤免疫細胞 (CD4、CD8、CD57<NK 細胞>、CD1a<樹状細胞>、Foxp3、PD-1 陽性細胞) の数を免疫組織染色により検討し、各症例の免疫学的プロファイルを作成した。プロファイルにて階層的クラスター解析を行い、分類されたクラスターと臨床病理因子および患者予後との関係について検討した。

4. 研究成果

階層的クラスター解析の結果、全症例は 4 クラスターに分類された。クラスター 1 は、腫瘍内 CD4、CD8+T 細胞が高度に浸潤しているが、免疫抑制因子は最も少なかった。一方、クラスター 2 では、腫瘍の COX-1 高発現かつ腫瘍内 NK 細胞が多く、クラスター 3 では腫瘍の PD-L2 高発現と腫瘍内 CD4+T 細胞が少ない集団となった。クラスター 4 では腫瘍の PD-L1 の発現が高い集団であり、PD-1 経路の阻害が治療対象として有望である、腫瘍内 CD8+T 細胞浸潤が最も少なかった。また、クラスター 1 は他の 3 クラスターに比して有意に予後良好であり、さらに多変量解析にてクラスター 1 は独立予後改善因子であることがわかった。

以上から、卵巣癌局所の免疫状態を包括的に解析することで局所免疫状態から卵巣癌を分類できるとともに、患者の予後を予測できる可能性が示された。また、予後不良の 3 クラスターでそれぞれ免疫抑制因子が高発現していたことから、これらが治療の標的となる可能性もあり今後、抗癌剤や免疫治療の個別化や効果予測への有用な指標となる可能性が示唆された。本研究は論文発表した (Clin Immunol. 2011;141:338)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

1) Yamamura S, Matsumura N, Mandai M, Huang Z, Oura T, Baba T, Hamanishi J, Yamaguchi K, Kang HS, Okamoto T, Abiko K, Mori S, Murphy SK, Konishi I.

The activated transforming growth factor-beta signaling pathway in peritoneal metastases is a potential therapeutic target in ovarian cancer. Int J Cancer. 2012 Jan 1;130(1):20-8. Epub 2011 Apr 18. DOI: 10.1002/ijc.25961

2) Hamanishi J, Mandai M, Abiko K,

Matsumura N, Baba T, Yoshioka Y, Kosaka K, Konishi I.

The comprehensive assessment of local immune status of ovarian cancer by the clustering of multiple immune factors. Clin Immunol. 2011 Dec;141(3):338-47. Epub 2011 Sep 2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2011.08.013>

3) Mandai M, Matsumura N, Baba T, Yamaguchi K, Hamanishi J, Konishi I.

Ovarian clear cell carcinoma as a stress-responsive cancer: influence of the microenvironment on the carcinogenesis and cancer phenotype. Cancer Lett. 2011 Nov 28;310(2):129-33. Epub 2011 Jul 8. Review. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2011.06.039>

4) Kang HS, Baba T, Mandai M, Matsumura N, Hamanishi J, Kharma B, Kondoh E, Yoshioka Y, Oishi S, Fujii N, Murphy SK, Konishi I. GPR54 is a target for suppression of metastasis in endometrial cancer. Mol Cancer Ther. 2011 Apr;10(4):580-90. Epub 2011 Jan 31. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0763

5) Okamoto T, Matsumura N, Mandai M, Oura T, Yamanishi Y, Horiuchi A, Hamanishi J, Baba T, Koshiyama M, Shiozawa T, Konishi I. Distinguishing primary from secondary mucinous ovarian tumors: an algorithm using the novel marker DPEP1. Mod Pathol. 2011 Feb;24(2):267-76. Epub 2010 Nov 12. doi:10.1038/modpathol.2010.204

6) Mandai M, Hamanishi J, Abiko K, Matsumura N, Baba T, Yoshioka Y, Konishi I. Suppression of metastatic murine ovarian cancer cells by transduced embryonic progenitor cells. Horm Cancer. 2010 Dec;1(6):291-6. DOI: 10.1007/s12672-010-0046-2

7) Abiko K, Mandai M, Hamanishi J, Matsumura N, Baba T, Horiuchi A, Mikami Y, Yoshioka S, Wakasa T, Shiozawa T, Konishi I. Oct4 expression in immature teratoma of the ovary: relevance to histologic grade and degree of differentiation. Am J Surg Pathol. 2010 Dec;34(12):1842-8. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181fcd707

8) Matsumura N, Mandai M, Okamoto T,

Yamaguchi K, Yamamura S, Oura T, Baba T, Hamanishi J, Kang HS, Matsui S, Mori S, Murphy SK, Konishi I.
Sorafenib efficacy in ovarian clear cell carcinoma revealed by transcriptome profiling.
Cancer Sci. 2010 Dec;101(12):2658-63. Epub 2010 Oct 12. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01736

〔学会発表〕(計 11 件)

<国内学会発表>

1) 第 63 回 日本産科婦人科学会学術集会
大阪 大阪国際会議場 平成 23 年 8 月 29 日
高得点演題

「進行卵巣癌に対する化学療法は腫瘍局所の免疫状態を変化させる」

濱西潤三 万代昌紀 松村謙臣 馬場 長
安彦 郁 山村省吾 姜 賢淑 吉岡弓子
奈倉道和 小阪謙三 小西郁生

2) 第 15 回日本がん免疫学会 大阪 千里ライ
フサイエンスセンタービル

平成 23 年 6 月 30 日

「卵巣癌に対する抗がん剤治療は腫瘍局所の免疫を変化させる」

“The immunologic change in ovarian cancer patients after chemotherapy”

濱西潤三 万代昌紀 小西郁生

3) 京都府院内がん登録部会 講演会

平成 23 年 3 月 5 日 京都

<産婦人科> 婦人科腫瘍の臨床

濱西潤三

4) 日本医師会 生涯教育協力講座 シンポ
ジウム 子宮がん検診の現在・未来

平成 23 年 1 月 29 日 京都

「若年子宮頸がんの問題点」

濱西潤三

5) 第 69 回 日本癌学会学術講演会 平成
22 年 9 月 23 日 於 大阪国際会議場

「The immunologic change in advanced ovarian cancer patients after chemotherapy (抗がん剤治療により進行卵巣がんの局所免疫は変化する)」

Hamanishi J, Mandai M, Noriomi Matsumura, Tsukasa Baba, Yumiko Yoshioka, Shogo Yamamura, Takako Okamoto, Hyun Sook Kang, Kaoru Abiko, Michikazu Nagura, Kenzo Kosaka and Konishi I.

6) 京都婦人科腫瘍フォーラム 平成 22 年
9 月 16 日 京都市

基調講演

「卵巣癌に対する免疫療法の可能性を求めて」

濱西潤三 万代昌紀 松村謙臣 馬場 長
山村省吾、吉岡弓子 岡本尊子 姜 淑賢
安彦 郁 奈倉道和、Budiman Kharma
Hishamu Abou-Tarebu Peng Jin、小阪謙
三 小西郁生

7) 第 51 回 日本組織細胞化学会学術集会
ワークショップ 「癌研究の最近のトピックス」平成 22 年 9 月 4 日

「血管内皮前駆細胞を用いた新規がん免疫療法の基礎的検討」

濱西潤三、万代昌紀、松村謙臣、馬場 長、
山村省吾、岡本尊子、姜 淑賢、吉岡弓子、
安彦 郁、小阪謙三、Budiman Kharma、
Hishamu Abou-Tarebu、小西郁生

8) 14th International congress of
Immunology August, 22-27th, 2010
Kobe (第 14 回国際免疫学会議)

「The immunologic change in advanced ovarian cancer patients after chemotherapy with paclitaxel or carboplatin」

Hamanishi J, Mandai M, Konishi I.

9) 2010 Annual Retreat in Cancer Area
Kyoto University Global COE Program

July, 4th, 2010 Pias group
Sophiewood, Otsu

Mini-Symposium~Unsolved problems and questions in cancer research~

「Immunotherapy for recurrent ovarian cancer, a new challenge of strategy」

Junzo Hamanishi

10) 第 62 回 日本産科婦人科学会学術講演
会 平成 22 年 4 月 25 日 於 東京国際フォー
ラム

高得点演題

「卵巣癌局所における免疫環境を推測する
新たな解析法とその意義」

濱西潤三、万代昌紀、松村謙臣、馬場長、安
彦郁、

岡本尊子、山村省吾、姜賢淑、吉岡弓子、

Budiman Kharma、八木治彦、小阪謙三、

小西郁生

11) 第 62 回 日本産科婦人科学会学術講演
会 平成 22 年 4 月 25 日 於 東京国際フォー
ラム

優秀論文賞受賞講演

「ケモカイン CCL19 遺伝子を導入した 胚
性血管内皮前駆細胞を用いた 局所免疫の

活性化は、卵巣癌の転移を抑制する」

濱西潤三、万代昌紀、松村謙臣、馬場 長、
山口建、(藤井信吾)、小西郁生

[その他]

ホームページ:

<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~obgy/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

濱西 潤三 (HAMANISHI JUNZO)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：80378736