

## 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25年 5月31日現在

機関番号：13201  
 研究種目：研究活動スタート支援  
 研究期間：2011～2012  
 課題番号：23890069  
 研究課題名（和文）未成熟ミエロイド系細胞を標的とした口腔癌に対する新たな免疫療法の開発  
 研究課題名（英文）Myeloid derived suppressor cell (MDSC)-targeted immunotherapy for oral cancer  
 研究代表者  
 富原 圭 (TOMIHARA KEI)  
 富山大学・大学病院・医員  
 研究者番号：70404738

研究成果の概要（和文）：口腔癌マウスモデルを用いた解析により、腫瘍局所においてミエロイド系抑制性細胞が増加していることが確認された。それらは、化学療法剤である低用量のゲムシタピンを使用することにより抑制することが確認された。

研究成果の概要（英文）：In a mouse model of oral cancer, accumulation of myeloid derived suppressor cells(MDSC) was observed in the tumor tissue, and this attenuation of MDSC was ameliorated by low dose gemcitabine administration.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
年度			
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系歯学

キーワード：口腔癌

### 1. 研究開始当初の背景

腫瘍局所における免疫抑制状態は、腫瘍の、免疫学的な制御においては深刻な問題であり、多くの免疫療法が直面している課題である。最近の研究で、ミエロイド系抑制性細胞が、腫瘍局所において著しく増加することが、腫瘍における免疫抑制状態の大きな原因の一つであることが示唆されている。しかしながら、口腔癌においては、これらの集団に関する報告がなく、その役割については不明である。

### 2. 研究の目的

本研究では、口腔癌におけるミエロイド系抑制性細胞の性質を解析し、それらの集団の機能解析を行うとともに、何らかの手法で形質変化を誘導することが可能かどうか、そしてそれらが口腔癌に対する抗腫瘍免疫ワクチン療法に応用可能かどうかを検討することを目的とした。

### 3. 研究の方法

マウス口腔扁平上皮癌である SCCVII 細胞を、C3H/HeN マウスに移植し、マウス口腔癌モデルを作製。

(1) 腫瘍およびリンパ節、脾臓などの各種増加を摘出し、このミエロイド系抑制細胞とされている CD11b、Gr-1 陽性の細胞集団の分布、表面抗原系の発現の解析を行う。

(2) 磁器分離により、CD11b、Gr-1 陽性の細胞を精製して *in vitro* での suppression assay などの機能解析を行う。

(3) SCCVII 担癌マウスに対して低用量のゲムシタピンを投与し、この CD11b、Gr-1 陽性細胞の形質変化の有無を解析する。

### 4. 研究成果

マウス口腔癌モデルを用いた解析で、

(1) 腫瘍局所において、CD11b、Gr-1 陽性のミエロイド抑制性集団がリンパ節や脾臓などに比べて著しく増加していることが確認された。

(2) また、この CD11b、Gr-1 陽性の集団は、磁器分離装置で分離して機能解析を行ったところ、CD4、CD8 陽性細胞の増殖を抑制することが確認された。

(3) CD11b、Gr-1 陽性細胞の増加に加えて、腫瘍組織内および所属リンパ節内では、制御性 T 細胞も著しく増加していることが確認された。それらは、ミエロイド系抑制細胞の前駆細胞である骨髄由来の CD11b 陽性細胞のアポトーシスを誘導することが確認された。

(4) さらに低用量のゲムシタピンの投与したマウスでは、コントロールのマウスに比べて、腫瘍組織内での CD11b、Gr-1 陽性の細胞が有意に減少していることが確認された。

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)

[学会発表] (計5件)

1. Tomihara K, Inoue S, Takei R, Imaue S, Arai N, Noguchi M: Characterization of regulatory T cells (Tregs) in oral cancer. 10<sup>th</sup> Asian congress on oral and maxillofacial surgery, 2012,11,15-18, Bali Indonesia
2. 富原 圭、井上さやか、武井理恵、今上修一、新井直也、野口 誠：マウス口腔癌モデルを用いた制御性T細胞の解析。第30回 日本口腔腫瘍学会総会・学術大会, 2012, 1, 26-27, 埼玉
3. 富原 圭、井上 さやか、能登善弘、津野宏彰、立浪秀剛、新井直也、野口 誠：マウスモデルを用いた口腔癌における制御性T細胞の解析。第66回 日本口腔科学会学術集会, 2012, 5, 17-18, 広島
4. Tomihara K, Inoue S, Arai N, Noguchi M.: Regulatory T cells in oral cancer. 71<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 2012,9, 19-21. 第71回日本癌学会学術総会, 札幌
5. 富原 圭、井上 さやか、新井直也、野口 誠：口腔癌における制御性T細胞の解析。第57回 日本口腔外科学会総会・学術大会, 2012, 10, 19-21, 横浜

(1)研究代表者  
富原 圭 (Tomihara Kei)  
富山大学・大学病院・医員  
研究者番号：70404738

(2)研究分担者  
( )

研究者番号：

(3)連携研究者  
( )

研究者番号：

6. 研究組織