

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791701

研究課題名(和文) 卵巣癌治療における宿主免疫変化の包括的解析を用いた新規免疫化学療法の検討

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(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：80378736

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円、(間接経費) 750,000円

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、腫瘍検体を用いて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ー解析を行った結果、予後が分かるクラスターを発見し、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。さらに抗がん剤による同機構への影響を網羅的遺伝子発現解析を行い、免疫関連の転写因子と免疫抑制シグナル因子の発現を確認し、同シグナル阻害剤と抗がん剤の併用療法をの有用性を確認した。

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.

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。さらに、抗がん剤治療によって、免疫状態がどのように変化するかを、網羅的に解析した研究が少ない。

#### 2. 研究の目的

卵巣癌治療において、化学療法の前後での免疫学的変化を、マイクロアレイ解析および免疫染色にて解析し、これらの変化と臨床的に意義について検討し、新規免疫療法開発の基礎的検討をした。

#### 3. 研究の方法

進行卵巣癌に対する術前化学療法投与前後における腫瘍組織を用いた発現マイクロアレイデータ解析によって、腫瘍局所で化学療法の後で変化する遺伝子および遺伝子群を抽出した。さらにそれらの遺伝子変化と臨床病理学的因子や予後について検討した。

さらに卵巣癌細胞株を用いて、抗がん剤添加培養した際の遺伝子発現マイクロアレイ解析で検証した。さらに得られた遺伝子を shRNA および siRNA 法で発現抑制をした後に機能解析をした。

#### 4. 研究成果

卵巣癌細胞株を用いて、化学療法によりこれらの転写因子や免疫関連因子の変化を検討した結果、遺伝子発現マイクロアレイ解析結果と一致しており、さらにこの転写因子を遺伝子発現抑制法で抑制すると、それらの発現も低下したことから、この転写因子が化学療法により活性促進が生じたと考えられた。また、この遺伝子がサイトカインにより誘導されることから、サイトカインの受容体を同様に siRNA で阻害しても遺伝子発現変化が見られなかったことから、サイトカイン非依存的に化学療法で、この遺伝子発現が上昇していることが示唆された。

#### 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)

[雑誌論文](計9件)

Recurrence of a carcinoid tumor of the ovary 13 years after the primary surgery: A case report.

Amano Y, Mandai M, Baba T, Hamanishi J, Yoshioka Y, Matsumura N, Konishi I.

Oncol Lett. 2013 Nov;6(5):1241-1244. Epub 2013 Aug 16.

PMID: 24179502 [PubMed]

A novel diagnostic criterion for lymph node metastasis in cervical cancer using multi-detector computed tomography.

Yamanoi K, Matsumura N, Kido A, Baba T, Hamanishi J, Yamaguchi K, Yoshioka Y, Abou Taleb H, Togashi K, Konishi I.

Gynecol Oncol. 2013 Dec;131(3):701-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.10.014. Epub 2013 Oct 19.

PMID: 24145112

Transverse fundal uterine incision for delivery of extremely low birth-weight infants.

Taga A, Kondoh E, Hamanishi J, Kawasaki K, Fujita K, Mogami H, Konishi I.

J Matern Fetal Neonatal Med. 2013 Nov 7.

Hepatocyte nuclear factor-1 (HNF-1) promotes glucose uptake and glycolytic activity in ovarian clear cell carcinoma.

Okamoto T, Mandai M, Matsumura N, Yamaguchi K, Kondoh H, Amano Y, Baba T, Hamanishi J, Abiko K, Kosaka K, Murphy SK, Mori S, Konishi I.

Mol Carcinog. 2013 Sep 17. doi: 10.1002/mc.22072. [Epub ahead of print]

PMID: 24105991

Treatment decision-making for post-partum hemorrhage using dynamic contrast-enhanced computed tomography.

Kawamura Y, Kondoh E, Hamanishi J, Kawasaki K, Fujita K, Ueda A, Kawamura A, Mogami H, Konishi I.

J Obstet Gynaecol Res. 2014 Jan;40(1):67-74. doi: 10.1111/jog.12123.

Epub 2013 Aug 12.

PMID: 23937115

Ileal perforation and massive intestinal haemorrhage from endometriosis in pregnancy: case report and literature review.

Nishikawa A, Kondoh E, Hamanishi J, Yamaguchi K, Ueda A, Sato Y, Konishi I.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013 Sep;170(1):20-4. doi:

10.1016/j.ejogrb.2013.04.018. Epub 2013 Jun 10.

PMID: 23763952

Utilization of genomic signatures to identify high-efficacy candidate drugs for chemorefractory endometrial cancers.

Kharma B, Baba T, Mandai M, Matsumura N,

Murphy SK, Kang HS, Yamanoi K, Hamanishi J, Yamaguchi K, Yoshioka Y, Konishi I. Int J Cancer. 2013 Nov;133(9):2234-44. doi: 10.1002/ijc.28220. Epub 2013 May 25. PMID: 23595697

京都がん研究会メールマガジン 2013年11月号

「卵巣がんに対する抗 PD-1 抗体を用いた新規分子標的治療の医師主導治験」  
濱西潤三 小西郁生

産科と婦人科 2014年 Vol.81 No.2  
2014-01-17  
がん免疫療法の最前線

再発・進行卵巣がんに対する抗 PD-1 抗体を用いた免疫療法  
濱西潤三 万代昌紀\* 安彦郁 松村謙臣  
小西郁生

〔学会発表〕(計 13 件)  
2013/1/26  
第 21 回 きたの産婦人科セミナー  
卵巣癌における“がん免疫機構”の解明と次世代型免疫療法の臨床応用に向けて  
北野病院 きたのホール  
濱西潤三

平成 25 年 3 月 22 日(金)  
KCOG 婦人科分科会  
特別講演「卵巣癌におけるがん免疫逃避機構を標的にした新規治療開発」  
～抗 PD-1 抗体を用いた免疫療法の臨床応用～  
濱西潤三

2013/7/5 宇部市  
PD-1 / PD-L1 経路を標的とした卵巣癌に対する新規治療の臨床応用と展望 ～ Chemo-Immunotherapy の基礎的検討～  
第 17 回日本がん免疫学会学術講演会

September 18-21, 2013 J.W. Marriott Marquis Miami Miami, FL  
AACR Advances in Ovarian Cancer Research From Concept to Clinic  
-Cancer Immunology

Induction of PD-L1 expression by cytotoxic agents through activation of NF-κB signal  
Junzo Hamanishi

2013.10.3 Yokohama  
72nd JCA (日本癌学会)  
Symposia on Specific Tumors  
Development of novel therapy targeting immune escape in ovarian cancer.~

Immunotherapy using anti PD-1 antibody ~ Junzo Hamanishi

京都センチュリーホテル 20131019  
京都産婦人科研究会 特別講演  
当科における卵巣癌に対する 新しい治療の試み ～抗 PD-1 抗体を用いた分子標的治療の臨床応用～  
濱西潤三

2013/10/23 京都国際会議場  
第 51 回 日本癌治療学会学術集会  
PD-1 / PD-L1 シグナルを標的とした卵巣癌に対する免疫化学療法的基础的検討  
濱西潤三

2013/11/09 京都国際ホテル  
京都産婦人科医会 学術研修会 特別講演  
当科における子宮頸癌への新しい取り組み  
濱西潤三

2013/11/14 京都ホテルオークラ  
京都小児科・産婦人科座談会 ワクチン接種普及に向けて  
～生後 2 カ月からのワクチンデビューの推進と子宮頸がん予防ワクチンの適正接種に向けて～  
濱西 潤三

2013/12/6 いわて県民情報交流センター  
第 26 回日本バイオセラピー学会学術集会総会  
日本バイオセラピー学会・日本癌免疫学会合同シンポジウム  
「がん免疫抑制・免疫疲弊の克服  
卵巣癌におけるがん免疫逃避機構を標的にした新しい治療戦略 ～PD-1 / PD-L1 経路を標的とした新規免疫療法～  
濱西潤三

2013.12.13 Kyoto  
The 3rd Biennial Meeting of ASGO / The 55th JSGO Meeting  
The 55th JSGO Grant Seminar  
“Comprehensive analysis of immune status in ovarian cancer patients:Toward development of novel chemo-immunotherapy”  
Junzo Hamanishi

2014/2/20 ウエスティン都ホテル京都  
第 15 回 京都臨床腫瘍内科懇話会  
卵巣癌治療への新たな挑戦 ～抗 PD-1 抗体 (Nivolumab) を用いた医師主導治験への道標～

2014/3/7 京都教育文化センター  
第 27 回 京都がん研究会 ミニ レクチャー  
～  
抗 PD-1 抗体 (Nivolumab) を用いた医師主導

治験～卵巣癌への新しい治療開発を目指して～

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~obgy/>

## 6. 研究組織

(1)研究代表者  
濱西潤三 ( )

研究者番号：80378736

(2)研究分担者  
( )

研究者番号：

(3)連携研究者  
( )

研究者番号：