



肝内胆管癌における腫瘍内因性ケモカイン制御による抗腫瘍免疫応答の活性化と治療薬への応用

医学系研究科 消化器外科

医員 福田 泰也

 Researchmap <https://researchmap.jp/yfukuda.hbp>

教授 江口 英利

 Researchmap <https://researchmap.jp/abcdabcdabcd>

研究の概要

肝内胆管癌は根治切除後も高頻度に再発を来す予後不良な癌腫である。これまでに有効性が示されている化学療法は少なく、新規治療戦略を講じる上で、腫瘍側、宿主側両因子からの制御が極めて重要である。IFN- γ 誘導性ケモカインであるCXCL9は、免疫細胞の遊走を促し、腫瘍免疫に深く関与する。本研究では、肝内胆管癌における腫瘍内因性CXCL9の発現ががん免疫微小環境に与える影響について検討した。

研究の背景と結果

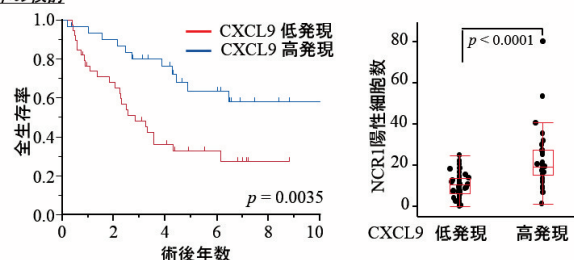
がん微小環境における免疫細胞の動員は、免疫細胞間の伝達に加えて、がん自身から産生、放出されるケモカインなどのサイトカインに大いに依存する。このような免疫シグナル伝達物質のうち、我々は、肝移植における細胞性免疫拒絶の観点から、CXCL9が肝臓内細胞性免疫応答におけるkey modulatorであることを報告しており、肝内胆管癌においてもCXCL9が腫瘍免疫に重要な役割を果たすと考えられる。したがって、本研究において、抗腫瘍免疫の観点から腫瘍内CXCL9発現の意義を解明しようとする着想に至った。肝内胆管癌に対して根治術を施行した症例の切除標本を用いた免疫組織学的検討では、全生存率および無再発生存率において、腫瘍内CXCL9高発現群は低発現群と比較して有意に予後良好であった。また、腫瘍内CXCL9高発現は、無再発生存率の独立した予後良好因子であった。さらに、腫瘍内CXCL9高発現は、様々な腫瘍浸潤リンパ球のうち、NCR1陽性腫瘍浸潤NK細胞と最も密接に相関していた。同所性同腫同系腫瘍マウスモデルにおいて、肝内胆管癌細胞株のCXCL9発現をshort hairpin (sh) RNAでノックダウン (KD) したところ、スクランブルコントロールと比較して肝臓内腫瘍形成能が促進した。また、腫瘍浸潤リンパ球の分布をフローサイトメトリーにて比較したところ、NK細胞、特に腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド (TRAIL) 発現NK細胞およびCXCR3発現NK細胞の割合が、CXCL9 KD細胞株による腫瘍において有意に少なかった。最後に、PK136抗体でNK細胞をdepletionしたところ、CXCL9発現による腫瘍形成能に差はみられなくなった。以上のことから、腫瘍内CXCL9が腫瘍浸潤NK細胞を制御することで肝内胆管癌の増殖に関与することが示唆された。

研究の意義と将来展望

近年、免疫チェックポイント阻害薬の出現とともに、腫瘍免疫の重要性が再認識されている。しかし、肝内胆管癌における実績は乏しく、作用機序の異なる免疫学的アプローチによるがん微小環境の改善や免疫チェックポイント阻害薬の奏功性向上を目的とした治療薬の探索は重要である。本研究では、腫瘍内CXCL9発現が肝臓内抗腫瘍免疫の主因子の一つであるNK細胞の浸潤に関与し、肝内胆管癌患者の予後にも影響することを明らかにした。この知見は、他がんにおいても腫瘍内ケモカインの発現制御が抗腫瘍免疫応答を活性化し、治療に繋がる可能性を示唆している。ハイスループットスクリーニングなどを用いて効率的に腫瘍内ケモカインを制御できる薬剤が同定できれば、化学療法や免疫チェックポイント阻害薬との併用によって抗腫瘍免疫および

抗腫瘍効果をより高めることができる可能性がある。

切除標本の検討



In vivo実験

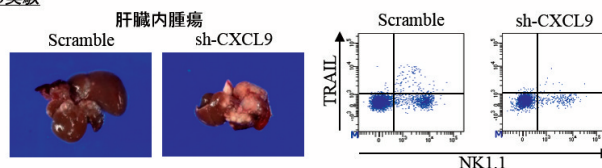


図1：肝内胆管癌における腫瘍内因性CXCL9発現の意義

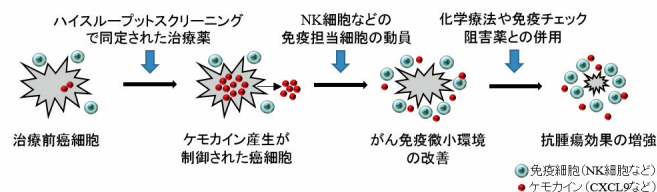


図2：腫瘍内ケモカイン制御による化学療法や免疫チェックポイント阻害薬の効果増強

特許

論文

参考URL

キーワード

Fukuda, Yasunari; Asaoka, Tadaomi; Eguchi, Hidetoshi et al. Endogenous CXCL9 affects prognosis by regulating tumor-infiltrating natural killer cells in intrahepatic cholangiocarcinoma. Cancer Sci. 2020; 111(2): 323-333. doi: 10.1111/cas.14267. Epub 2020 Jan 23.

肝内胆管癌、CXCL9、NK細胞、ケモカイン、腫瘍浸潤リンパ球