

2023 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	卵巣明細胞癌に対する新規治療薬とバイオマーカーの開発 ー近交系化自家発癌マウスモデルを用いた免疫学的解析によるー
キーワード	①卵巣明細胞癌、②新規治療薬、③近交系化マウスモデル

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ミヤガワ チホ 宮川 知保
配付時の所属先・職位等 (令和5年4月1日現在)	近畿大学医学部 産科婦人科学教室・助教
現在の所属先・職位等	近畿大学医学部 産科婦人科学教室・助教
プロフィール	2013年に近畿大学医学部を卒業、同学で2年間の初期研修を修了し 2015年から同学産科婦人科学教室で臨床医として勤務、他院を経て、 2020年より4年間同学大学院で卵巣癌研究を行い、現在も継続している。

1. 研究の概要

化学療法抵抗性である卵巣明細胞癌の分子生物学的特徴から、免疫チェックポイントとIL-6を治療ターゲットとして研究を開始した。

(1) IL-6の阻害とICIの併用による抗腫瘍効果

IL-6を中和することで免疫抑制効果が働き、ICIの併用効果が失われる可能性が示唆された。IL-6による腫瘍増殖効果は免疫以外の経路を介している可能性が高い。

(2) IL-6産生細胞株を用いたIL-6の腫瘍増殖効果の検討

IL-6が腫瘍増殖の全体条件である可能性が示唆された。

2. 研究の動機、目的

卵巣明細胞癌は、代表的な卵巣漿液性癌と異なり化学療法感受性に乏しい。臨床試験では免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待されているが、未だ適応となる新規治療薬はない。さらに、炎症性サイトカインであるIL-6を高産生しており、新規治療ターゲットやバイオマーカーとして有望視されている。今回、IL-6を高産生する卵巣明細胞癌に類似した卵巣腫瘍を発症するマウスモデルを構築し、IL-6を中和することで予後が改善することを見出した。しかし、その機序に関しては不明な点が多いため、その治療効果を検証することとした。

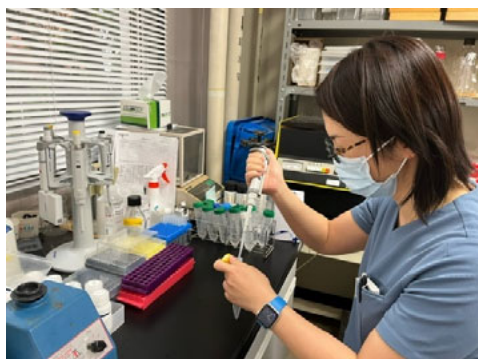
3. 研究の結果

(1) IL-6の阻害とICIの併用による抗腫瘍効果 (basic)

卵巣腫瘍を発症したマウスに抗IL-6抗体を投与して生命予後を延長したが、抗PD-L1抗体を併用しても相加効果は得られなかった。さらに、抗CTLA-4抗体を併用しても相加効果は得られなかった。免疫担当細胞の挙動を確認したところ、コントロールと比較してCD4/8陽性T細胞の腫瘍内浸潤や機能が抑制されていた。その他の細胞に関しても抑制傾向を認めた。免疫チェックポイント阻害薬との併用で相加効果が見られず、この免疫抑制効果が併用効果を減弱している可能性が示唆された。

(2) IL-6 産生細胞株を用いた IL-6 の腫瘍増殖効果の検討

マウスモデルの腫瘍細胞から 4 つの細胞株を樹立し、その RNA シーケンシングを行ったところ、明細胞癌に特有の遺伝子発現がみられた。CRISPR/Cas9 で IL-6 のノックアウトを試みたが現在のところノックダウンした細胞株の発育は認めなかった。IL-6 が腫瘍発育の全体条件である可能性が示唆されたため、現在 siRNA 導入によるノックダウンを試みている。



4. 研究者としてのこれからの展望

今後は、マウス腫瘍細胞株で IL-6 をノックダウンし、IL-6 存在下に変化する遺伝子群を同定して IL-6 の抗腫瘍効果の機序を探索し、ヒトでも同じ機序で腫瘍増殖が起きているかどうかをヒトの細胞株でも検証する。さらに、CD8 を抑制した状態で IL-6 中和効果がどうなるのかを検証する。マウスの予後が延長できなければ IL-6 と抗腫瘍免疫の関連が否定される可能性がある。そうすると、その経路をターゲットとした新規治療薬の探索につながる。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、当研究にご支援を賜り誠にありがとうございます。資金を頂戴し安心して研究を進めることができました。子宮内膜症は少産社会で問題となっており、それに由来する卵巣癌も増加する可能性があります。日本人で罹患リスクが高くなるとされる難治性卵巣明細胞癌に有効な治療とそのバイオマーカーを探索すべく、今後も研究を継続していきたいと思っておりますので、ご支援よろしくお願いいたします。