人を対象とする医学系研究に関する情報公開

福島県立医科大学消化管外科学講座では、本学倫理委員会の承認を得て、下記の内容を対象とする医学系研究を実施します。関係各位のご理解とご協力をお願い申し上げます。

2019年1月 福島県立医科大学医学部消化管外科学講座 講座主任
河野 浩二

【研究課題名】
消化管がんにおける抗VEGFR2抗体を用いた制御性T細胞抑制療法の研究
【研究期間】
2018年2月～2022年3月
【研究の意義・目的】
現在、進行した消化管がんに対しては、手術・化学療法を中心とした集学的治療が施行されていますが、その予後は未だに良くありません（例えば、胃がんにおける5年生存率がStage I：約69％、Stage IV：約12％）。そのため、新規薬剤や新たな治療方法の開発が望まれています。がん免疫療法もその1つです。
2015年に新生血管阻害剤である抗Vascular endothelial growth factor receptor 2（VEGFR2）抗体が「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」に対して承認されました。本薬剤の主な作用機序は腫瘍新生血管の阻害ですが、RAINFOREST、REGARD、現在までに蓄積された臨床データより、本薬剤には新生血管阻害以外の作用機序があることが想定され、がんに対する免疫担当細胞への影響も含まれています1-2。
がん免疫療法において、抗腫瘍免疫を抑制的に働く制御性T細胞（Treg細胞）をコントロールすることが、その効果増強に必須であると考えられています。さらに、Treg細胞を抑制することが可能であれば、現在 Decorationされている集学的治療の効果増強も期待されます。しかし、胃がんを含む消化管がんにおいて、Treg細胞を効果的に抑制・除去する治療方法は、未だに開発されていません。今までの研究報告を調べると、Treg細胞上にもVEGFR2が発現している可能性があります3-4。そこで我々は、臨床で使用されている抗VEGFR2抗体によりTreg細胞を抑制することが出来るのではないかと考えました。また、近年、CD8陽性リンパ球、マクロファージ、樹状細胞上にもVEGFR2が発現されている事が報告されていますが、その意義については未だ不明です。さらに、CD8陽性リンパ球上にはPD-1などの免疫チェックポイントが発現されていると報告されています。これらの細胞は癌細胞等に発現するPD-L1/PD-L2などの免疫チェックポイントのリガンドから影響を受ける可能性もあります。
本申請研究は、①リンパ球、マクロファージ、樹状細胞におけるVEGFR2の発現とその影響について、②VEGFR2を介してTreg細胞が活性化されるのか、③抗VEGFR2抗体がTreg細胞の活性化を抑制できるのか、④抗VEGFR2抗体と免疫チェックポイント阻害剤との併用療法の可能性について、この4点を消化管がん患者において証明する事を目的としています。これらの結果からは、現在施行されている化学療法や免疫チェックポイント阻害剤を含めたがん免疫療法と抗VEGFR2抗体を用いたTreg細胞抑制療法の併用療法の構築において極めて有用な情報が得られます。本申請研究は、現在、治療に難渋している進行・再発した消化管がんに対して、新たな治療方法の確立につながるものです。

＜参考文献＞
【研究対象となる方】
2018年2月から2022年3月31日までに、下記の適格基準のいずれかを満たす方を対象とさせて頂きます。
1．疾患を問わず、自己血輸血用の採血が施行された方（性別不問）で、採取した自己血を破棄する事になった場合、その検体を研究材料として使用する事を同意が得られた方。
2．当科における他の研究（課題名：ゲノム解析に基づく消化器癌の発生・進展・転移の分子機構の解明）で凍結保存してある末梢血検体と消化管がんの手術組織検体の中で、本研究の参加に同意を持たれた方の検体。
3．福島県立医科大学附属病院にて、消化管がんの切除術が施行された20歳以上の方（性別不問）で、本研究の参加に同意を持たれた方。

【研究の方法】
上記対象者の検体より、単核球（リンパ球、単球などが含まれる）を採取します。Saitoらの分類を用いて採取した単核球中のTreg細胞をFlow cytometryにて同定・分類し、各分画のTreg細胞・CD8陽性T細胞・マクロファージ等におけるVEGFR2の発現を調べます。また、Isolation Kitを用いて、単核球よりTreg細胞・CD8陽性T細胞を分離し、それらの免疫担当細胞におけるVEGFや抗VEGFR2抗体、免疫チェックポイント阻害剤、酸化ストレス等の影響を調べます。
次に、採取した単核球より、Treg細胞・CD4陽性T細胞・CD8陽性T細胞・単球などを分離し、さらに、マクロファージ・樹状細胞・IL-2 activatedリンパ球・腫瘍特異的細胞傷害性T細胞（体内で実際にがんを攻撃するT細胞）等を誘導します。VEGFと抗VEGFR2抗体等の存在下にTreg細胞が、他の免疫担当細胞へ及ぼす影響について検討します。また、リンパ球が癌細胞等に発現しているPD-L1/PD-L2などの免疫チェックポイントのリガンドから受ける影響についても検討します。

＜参考文献＞

【研究組織】
（所属）消化管外科学講座　（職）主任教授　（氏名）河野浩二
（所属）消化管外科学講座　（職）准教授　（氏名）三村耕作
（所属）消化管外科学講座　（職）准教授　（氏名）門馬智之
（所属）消化管外科学講座　（職）准教授　（氏名）佐藤善一郎
（所属）消化管外科学講座　（職）講師　（氏名）齊藤元伸
（所属）消化管外科学講座　（職）講師　（氏名）坂本渉
（所属）消化管外科学講座　（職）講師　（氏名）岡山洋和
（所属）消化管外科学講座　（職）講師　（氏名）中崎正太郎
（所属）消化管外科学講座　（職）学内講師　（氏名）藤田正太郎
（所属）消化管外科学講座　（職）学内講師　（氏名）山本孝昭
（所属）消化管外科学講座　（職）助教　（氏名）小野澤寿志
（所属）消化管外科学講座　（職）助教　（氏名）渡辺洋平
（所属）消化管外科学講座　（職）助教　（氏名）花山寛之
（所属）消化管外科学講座　（職）助教　（氏名）山田玲央
（所属）消化管外科学講座　（職）助手　（氏名）菅家康之
（所属）消化管外科学講座　（職）助手　（氏名）金田晃尚
（所属）消化管外科学講座　（職）助手　（氏名）松本拓朗
（所属）消化管外科学講座　（職）病院助手　（氏名）山内直人
（所属）消化管外科学講座　（職）病院助手　（氏名）加瀬晃志
（所属）消化管外科学講座　（職）病院助手　（氏名）仲野宏
（所属）消化管外科学講座　（職）病院助手　（氏名）伊藤美娜
（所属）消化管外科学講座　（職）病院助手　（氏名）遠藤英成
【本研究に関する問い合わせ先】
本研究に関する御質問等がございましたら、下記の連絡先までお問い合わせください。他の研究対象者等の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を閲覧できます。
また、試料・情報が当該研究に用いられることについて研究対象者ご本人又は代理人の方に御了承いただけない場合には、研究対象者とはせずに試料・情報の利用、提供をいたしませんので、下記の連絡先までお申し出ください。その場合でも研究対象者ご本人又は代理人の方に不利益が生じることはありません。なお、研究結果が既に医学雑誌への掲載や学会発表がなされている場合、データを取り消すことは困難な場合もあります。

○研究内容に関する問い合わせの窓口
〒960-1295 福島県福島市光が丘1
公立大学法人福島県立医科大学医学部消化管外科学講座 担当 三村耕作
電話:024-547-1259 FAX: 024-547-1980
E-mail: kmimura@fm.u.ac.jp

○試料・情報を当該研究に用いられることについて拒否する場合の連絡先
〒960-1295 福島県福島市光が丘1
公立大学法人福島県立医科大学医学部消化管外科学講座 担当 三村耕作
電話:024-547-1259 FAX: 024-547-1980
E-mail: kmimura@fm.u.ac.jp