

研究に関するご協力をお願い

福島県立医科大学消化管外科学講座では、本学倫理審査委員会の承認を得て、下記の研究を実施します。本学における診療情報の利用について、関係する皆様のご理解とご協力をお願いいたします。

2023年 7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

VEGF レセプターを介する腫瘍浸潤 regulatory T 細胞の制御方法の開発

■ 研究期間

2023年7月 ～ 2025年12月

■ 研究の目的・意義

進行結腸・直腸癌 (colorectal cancer; CRC) は、手術療法・放射線療法・薬物療法・免疫療法などの治療が進歩していますが、予後はまだ改善されていません。その理由の1つとして、がん細胞が存在する微小環境において、がん免疫抑制機構が働いているからです。

免疫とは、私たちが病気から免れるための体の仕組みであり、体内には免疫に関わる組織、細胞、分子が存在します。免疫は常に作動しており、体内の秩序と健康を維持しています。がん細胞が発生すると、細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte; CTL) やナチュラルキラー (natural killer; NK) 細胞ががん細胞を認識し攻撃しようとします。しかし、自己に対する過剰な反応を抑制する自己寛容機能も備わっており、制御性 T 細胞 (Treg 細胞) がこの役割を担っています。Treg 細胞は CTL や NK 細胞を抑制し、正常な免疫反応を制御しています。しかし、がん細胞が発展する過程で、Treg 細胞が異常に活性化して免疫を抑制し、がんの増殖に寄与することが考えられています [1]。特に Treg type II (Treg-II) は、強力な免疫抑制能を持つことが報告されています [2]。進行 CRC 症例において、Treg-II によって引き起こされるがん免疫の抑制を回避する方法が見つかれば、免疫療法を含む既存治療の効果を高め、進行 CRC の予後改善につながる可能性があります。しかし、現時点では Treg-II を制御する有効な方法はまだ開発されていません。

現在、抗 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF : 血管内皮増殖因子) 受容体 2 抗体 (Ramucirumab) は、「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に使用されています。この薬剤はがんへの新たな血管形成を阻害することでがんの成長を抑制しますが、Treg 細胞を含むがん免疫にも関与している可能性があります [3, 4, 5]。また、Treg 細胞は免疫治療に関連する免疫チェックポイント分子の PD-1 を発現して免疫を制御していると報告されています [6]。

私たちは、抗 VEGF 受容体 2 抗体や免疫チェックポイント阻害薬を使用することで、免疫抑制能力の高い Treg-II を制御できる可能性があると考えています。

この研究の目的は、抗 VEGF 受容体 2 抗体を用いた Treg-II の制御方法を開発し、Treg 細胞における免疫チェックポイント分子の発現を評価することです。もし抗 VEGF 受容体 2 抗体で Treg-II の制御ができることが証明されれば、進行 CRC 症例の治療効果の改善に大きく貢献することが期待されます。さらに、抗 VEGF 受容体 2 抗体は既に実臨床で使用されているため、この研究成果はすぐにでも実際の治療に応用できる可能性が高いです。また、Treg 細胞における免疫チェックポイント経路の存在が明らかになれば、それを標的とした Treg 細胞の制御方法の開発も可能になります。

<参考文献>

- [1] Sakaguchi, S, et al. Nature Immunology. 2005;6(4):345-352. 榎田智弘、西川博嘉. 日本臨牀. 2017;75:181-187.
- [2] Saito T, et al. Nat Med. 2016;22(6):679-84.
- [3] Wilke H, et al. Lancet Oncol. 2014;15:1224-35.
- [4] Fuchs CS, et al. Lancet. 2014;383:31-39.
- [5] Javle M, et al. Clin Cancer Res. 2014;20:5875-81.
- [6] Kumagai S, et al. Nat Immunol. 2020;21(11):1346-58.

■ 研究対象となる方

2023年7月(倫理審査委員会の承認後に研究機関の長の許可を得た日)から2025年12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します。

当科における他の研究「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(本学一般倫理委員会にて承認済み:整理番号2847)」に参加し、当該研究における試料・情報を、将来、新たに計画実施される医学研究に使用されることについて同意した方。

■ 研究の方法

「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」の研究に参加した方の情報と検体のうち、臨床情報、末梢血(20ml)、手術組織検体(1cm³程度)を本研究にも利用させていただきます。これらの検体を用いて、flow cytometry や免疫染色により Treg 細胞に VEGF Receptor が発現しているかどうか、免疫チェックポイント分子などが発現しているかどうかについて、新たに同意取得する方の情報を併せて解析を行います。

■ 試料・情報の利用を開始する予定日

・2023年8月1日

■ 研究組織

研究責任者	(所属) 消化管外科学講座	(職) 主任教授	(氏名) 河野浩二
研究分担者	(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) 佐瀬善一郎
	(所属) 消化管外科学講座	(職) 准教授	(氏名) 中嶋正太郎
	(所属) 消化管外科学講座	(職) 講師	(氏名) 齋藤元伸
	(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) 学内講師	(氏名) 小野澤寿志
	(所属) 消化管外科学講座	(職) 学内講師	(氏名) 花山寛之
	(所属) 消化管外科学講座	(職) 助教	(氏名) 菊池智宏
	(所属) 消化管外科学講座	(職) 助教	(氏名) 千田峻
	(所属) 消化管外科学講座	(職) 助教	(氏名) 金田晃尚
	(所属) 消化管外科学講座	(職) 助教	(氏名) 伊藤美郷
	(所属) 消化管外科学講座	(職) 助手	(氏名) 楡井東
	(所属) 消化管外科学講座	(職) 病院助手	(氏名) 圓谷秀哲

集められた情報の管理者は福島県立医科大学 学長 竹之下誠一です。

■ 他の機関などへの試料・情報の提供について

現在、他の機関などへの試料・情報の提供の予定はありません。

■ この研究に関する問い合わせについて

この研究に関して質問などございましたら、下記の連絡先までお問い合わせください。他の研究対象の方の個人情報や知的財産の保護などに支障がない範囲で、研究計画書や研究方法に関する資料が閲覧できます。

また、試料・情報がこの研究に利用されることについて、研究対象者ご本人または代理の方にご了承いただけない場合は、研究対象者とはせずに試料・情報の利用や提供はいたしませんので、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または代理人の方に不利益が生じることはありません。なお、研究結果がすでに医療系雑誌への掲載や学会発表がなされている場合は、データを取り消すことは困難な場合もあります。

■ 試料・情報の利用を望まれない場合等の連絡先

〒960-1295 福島県福島市光が丘1番地

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：圓谷秀哲

作成日： 2023年 5月 27日 (第1版)

電話：024-547-1259 内線 2342 FAX：024-547-1980

e-mail：tusmu23@fmu.ac.jp