

Title	膵癌組織の高精細デジタル画像解析による免疫抑制性腫瘍微小環境サブクラス分類の提唱
Sub Title	The challenge for subtyping the immunosuppressive pancreatic cancer stroma utilizing digital image analysis
Author	眞杉, 洋平(Masugi, Yohei)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2020
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2019.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>難治がんの代表である膵癌に対する治療が模索される中、腫瘍間質の修飾により免疫治療効果が顕著に増強されることが明らかとなりつつある。本研究は、膵癌に対する免疫間質療法の実用化・個別化への展開の基盤となる成果を創出する。具体的には、患者組織の精緻な定量解析を用いて、ヒト膵癌においてT細胞性免疫の抑制に中心的役割を果たす間質因子・細胞を同定し、免疫抑制性微小環境に基づく膵癌サブクラス分類の提唱を達成する。</p> <p>本研究では、細胞傷害性T細胞（CD8+細胞）の組織内密度を定量測定する画像解析技術を開発し、200例以上の膵癌症例で検証した結果、その大多数で腫瘍中心のCD8+細胞浸潤が辺縁に比して顕著に抑制されていることを客観的数値として示した。次いで、T細胞性免疫活性に加え、膵癌微小環境の持つ免疫抑制活性をin situで数値化する手法を確立し、これらの臨床病理学的意義を検証し、その結果を国際学会及び原著論文として発表した。さらに腫瘍中心と辺縁のCD8+細胞浸潤に大きな差のある症例につき、先行研究で報告されている多数の免疫抑制因子を検証する中で、CD8+細胞の腫瘍内浸潤抑制に関わる有力な候補として、膵癌特有の線維性間質に着目した。多重蛍光染色を応用した画像解析を用いて、複数の線維芽細胞サブタイプを同定することに成功し、これらの占有率やコラーゲン量を同一切片上で定量画像解析し、膵癌間質が3種の異なる間質組成タイプに亜分類されることを見出した。これらのうち、ある特定の線維芽細胞サブタイプに富む間質組成タイプでは、前述した免疫抑制活性の指標との相関が示され、強い免疫抑制活性で特徴づけられる間質タイプであることが示唆された（国際学会で発表済、論文投稿準備中）。この結果は、Science誌やPNAS誌などで報告されている膵癌モデルマウスを用いた先行研究結果を支持するヒト組織として初のエビデンスであり、免疫療法との併用を想定した間質標的治療の実現には、間質組成タイプに係る患者層別化が重要性であることが示唆される。</p> <p>The cancer stroma-modifying treatment against pancreatic cancer has emerged as a promising strategy to enhance the response to immunotherapy. This study aimed to identify the stromal factors/cells that may play a central role in the suppression of adaptive T-cell mediated immunity in human pancreatic cancer and to propose the system of subtyping the immunosuppressive pancreatic cancer microenvironment for the development of individualized therapeutic strategies targeting cancer stroma against this highly heterogeneous disease.</p> <p>Firstly, we established computational quantitative system to calculate tumor-infiltrating CD8+ cells. Using this image analysis system, we analyzed 200+ human pancreatic cancers, and found that most tumors had substantially lower CD8+ cell density in the tumor center than in the tumor margin, to establish the quantitative evaluation methods for the anti-tumor immune activity and for the in situ immunosuppressive activity of pancreatic cancer microenvironment. Then, we clarified clinicopathologic significances of these quantitative measurements, and presented these results in international meetings and an original paper. We further examined candidate factors/cells contributing to the immunosuppression of pancreatic cancer stroma, and focused on the desmoplastic stroma. Utilizing multiplex immunohistochemistry-based image analyses, we successfully identified several fibroblast subtypes and quantified the amount of fibroblast subtypes in addition to intratumoral collagen fibers within pancreatic cancer tissues to identify three distinct stroma types. Among them, one stroma type was characterized by increased compositions of a specific fibroblast subtype (xCAF) and showed a significant correlation with aforementioned immunosuppressive activity of pancreatic cancer (manuscript in preparation). This is the first evidence in human specimens linking xCAF to antitumor T-cell immunity, which was suggested by previous studies (i.e. Science, PNAS) on murine models of pancreatic cancers. In conclusion, our study identified a stroma type closely associated with T cell immunosuppression, likely underscoring the importance of patient stratification according to stromal compositions for the development of novel stroma-targeted therapies to synergize with immunotherapies.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2019000007-20190300

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	専任講師(有期・医学部)	補助額	300 (A) 千円
	氏名	眞杉 洋平	氏名 (英語)	Yohei Masugi		
研究課題 (日本語)						
膵癌組織の高精細デジタル画像解析による免疫抑制性腫瘍微小環境サブクラス分類の提唱						
研究課題 (英訳)						
The challenge for subtyping the immunosuppressive pancreatic cancer stroma utilizing digital image analysis						
1. 研究成果実績の概要						
<p>難治がんの代表である膵癌に対する治療が模索される中、腫瘍間質の修飾により免疫治療効果が顕著に増強されることが明らかとなりつつある。本研究は、膵癌に対する免疫間質療法の実用化・個別化への展開の基盤となる成果を創出する。具体的には、患者組織の精緻な定量解析を用いて、ヒト膵癌においてT細胞性免疫の抑制に中心的役割を果たす間質因子・細胞を同定し、免疫抑制性微小環境に基づく膵癌サブクラス分類の提唱を達成する。</p> <p>本研究では、細胞傷害性T細胞(CD8+細胞)の組織内密度を定量測定する画像解析技術を開発し、200例以上の膵癌症例で検証した結果、その大多数で腫瘍中心のCD8+細胞浸潤が辺縁に比して顕著に抑制されていることを客観的数値として示した。次いで、T細胞性免疫活性に加え、膵癌微小環境の持つ免疫抑制活性をin situで数値化する手法を確立し、これらの臨床病理学的意義を検証し、その結果を国際学会及び原著論文として発表した。さらに腫瘍中心と辺縁のCD8+細胞浸潤に大きな差のある症例につき、先行研究で報告されている多数の免疫抑制因子を検証する中で、CD8+細胞の腫瘍内浸潤抑制に関わる有力な候補として、膵癌特有の線維性間質に着目した。多重蛍光染色を応用した画像解析を用いて、複数の線維芽細胞サブタイプを同定することに成功し、これらの占有率やコラーゲン量を同一切片上で定量画像解析し、膵癌間質が3種の異なる間質組成タイプに亜分類されることを見出した。これらのうち、ある特定の線維芽細胞サブタイプに富む間質組成タイプでは、前述した免疫抑制活性の指標との相関が示され、強い免疫抑制活性で特徴づけられる間質タイプであることが示唆された(国際学会で発表済、論文投稿準備中)。この結果は、Science誌やPNAS誌などで報告されている膵癌モデルマウスを用いた先行研究結果を支持するヒト組織として初のエビデンスであり、免疫療法との併用を想定した間質標的治療の実現には、間質組成タイプに係る患者層別化が重要性であることが示唆される。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>The cancer stroma-modifying treatment against pancreatic cancer has emerged as a promising strategy to enhance the response to immunotherapy. This study aimed to identify the stromal factors/cells that may play a central role in the suppression of adaptive T-cell mediated immunity in human pancreatic cancer and to propose the system of subtyping the immunosuppressive pancreatic cancer microenvironment for the development of individualized therapeutic strategies targeting cancer stroma against this highly heterogeneous disease.</p> <p>Firstly, we established computational quantitative system to calculate tumor-infiltrating CD8+ cells. Using this image analysis system, we analyzed 200+ human pancreatic cancers, and found that most tumors had substantially lower CD8+ cell density in the tumor center than in the tumor margin, to establish the quantitative evaluation methods for the anti-tumor immune activity and for the in situ immunosuppressive activity of pancreatic cancer microenvironment. Then, we clarified clinicopathologic significances of these quantitative measurements, and presented these results in international meetings and an original paper. We further examined candidate factors/cells contributing to the immunosuppression of pancreatic cancer stroma, and focused on the desmoplastic stroma. Utilizing multiplex immunohistochemistry-based image analyses, we successfully identified several fibroblast subtypes and quantified the amount of fibroblast subtypes in addition to intratumoral collagen fibers within pancreatic cancer tissues to identify three distinct stroma types. Among them, one stroma type was characterized by increased compositions of a specific fibroblast subtype (xCAF) and showed a significant correlation with aforementioned immunosuppressive activity of pancreatic cancer (manuscript in preparation). This is the first evidence in human specimens linking xCAF to antitumor T-cell immunity, which was suggested by previous studies (i.e. Science, PNAS) on murine models of pancreatic cancers. In conclusion, our study identified a stroma type closely associated with T cell immunosuppression, likely underscoring the importance of patient stratification according to stromal compositions for the development of novel stroma-targeted therapies to synergize with immunotherapies.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Masugi Y, Abe T, Ueno A, Fujii-Nishimura Y, Ojima H, Endo Y, Fujita Y, Kitago M, Shinoda M, Kitagawa Y, Sakamoto M	Characterization of spatial distribution of tumor-infiltrating CD8(+) T cells refines their prognostic utility for pancreatic cancer survival.	Mod Pathol	2019 Oct			
Masugi Y, Abe T, Ogawa Y, Sakamoto M.	Characterization of tumor heterogeneity in pancreatic cancer desmoplastic stroma by multiplex immunohistochemistry-based image analysis.	USCAP annual Meeting	2020 Mar			
Masugi Y, Abe T, Kitago M, Shinoda M, Sakamoto M	CD8+ cell density in the tumor center relates to pancreatic cancer survival differentially by the abundance of CD8+ cell infiltrates in the tumor margin.	American Pancreatic Association Annual Meeting	2019 Nov			

Masugi Y, Abe T, Kitago M, Shinoda M, Sakamoto M	Characterization of spatial distribution of tumor-infiltrating CD8+ T cells refines their prognostic impact in pancreatic cancer.	American Association for Cancer Research Annual Meeting	2019 Apr
Masugi Y, Abe T, Kitago M, Shinoda M, Sakamoto M.	Prognostic value of CD8-positive T-cell density computed by quantitative image analysis using whole tissue sections of pancreatic ductal adenocarcinoma.	AACR special conference on Pancreatic Cancer: Advances in science and clinical care	2018 Sep