



## プレス通知資料（研究成果）

2023年11月17日

国立大学法人東京医科歯科大学

### 「がん微小環境ネットワークを遮断することで腫瘍形成が阻害されることを発見」 — 副作用が少ない新規がん治療薬の開発に期待 —

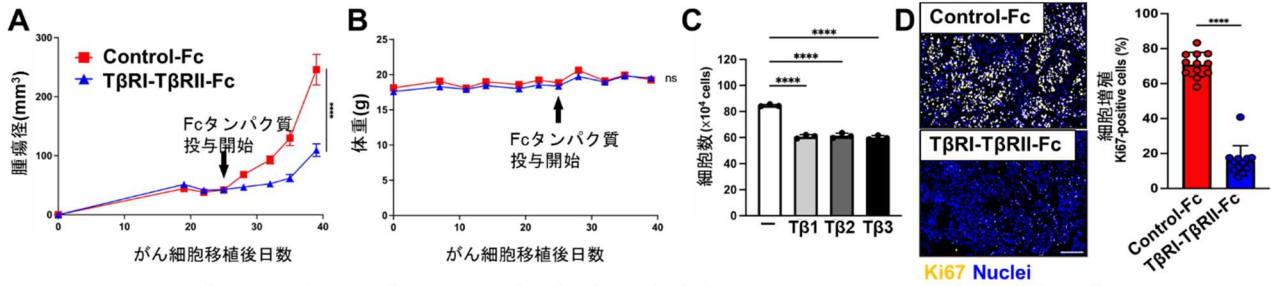


#### 【ポイント】

- がん微小環境に豊富に存在するトランスフォーミング増殖因子(TGF- $\beta$ )<sup>\*1</sup>を阻害する新規Fc融合タンパク質<sup>\*2</sup>を開発し、口腔がん細胞による腫瘍形成を抑制することを見出しました。
- このTGF- $\beta$ 阻害剤は、がん細胞や腫瘍血管に作用して、腫瘍形成を促進する様々な因子の発現を低下させて、がん微小環境ネットワーク<sup>\*3</sup>を遮断することで腫瘍形成を阻害することをつきとめました。
- このTGF- $\beta$ 阻害剤による副作用は観察されず、TGF- $\beta$ が関連する様々な疾患に対する新規治療薬の開発への応用が期待できます。

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 病態生化学分野の渡部 徹郎教授、井上カタジナアンナ助教と顎口腔腫瘍外科学分野の時崎 詩織大学院生等の研究グループは、東京大学、和歌山県立医科大学、理化学研究所、オールボー大学(デンマーク)との共同研究で、がんの悪性化因子であるTGF- $\beta$ の全てのアイソフォームを抑制する新規Fc融合タンパク質を開発しました。この研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)次世代がん医療加速化研究事業(P-PROMOTE)「口腔がん微小環境ネットワークシグナルの制御による多角的がん治療法の開発」(研究開発代表者:渡部徹郎)、文部科学省科学研究費補助金等の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は国際科学誌Cancer Science誌に、2023年11月16日午後7時(米国東部時間)にオンライン版で発表されました。

がんの悪性化はがん微小環境における様々な成長因子やサイトカイン<sup>\*4</sup>によって調節されています。こうしたサイトカインの中で、TGF- $\beta$ は様々な種類のがんで豊富に存在し、がん細胞の上皮間葉移行(EMT)<sup>\*5</sup>や腫瘍血管新生<sup>\*6</sup>を誘導することで、がんの悪性化を亢進します。TGF- $\beta$ にはTGF- $\beta$ 1、- $\beta$ 2、- $\beta$ 3という3つのアイソフォームが存在しますが、その中でTGF- $\beta$ 2の発現は様々な種類のがんにおいて予後不良因子であることが知られています。TGF- $\beta$ シグナルを阻害することを目的として、研究グループはTGF- $\beta$ (T $\beta$ )のI型(T $\beta$ RI)ならびにII型(T $\beta$ RII)受容体の細胞外領域を、免疫グロブリンのFc領域に結合させたFc融合タンパク質(T $\beta$ RI-T $\beta$ RII-Fc:以下“TGF- $\beta$ 阻害Fc融合タンパク質”)が全てのアイソフォームを阻害することを以前報告しましたが(Takahashi et al., 2020, JBC)、そのタンパク質の腫瘍形成に対する作用は不明でした。

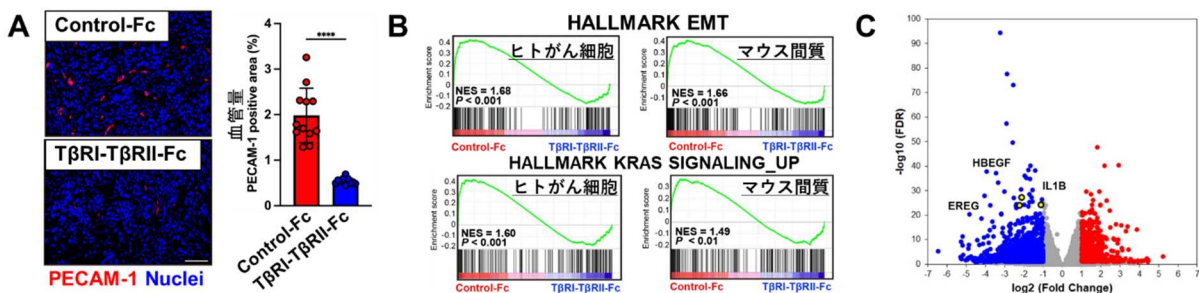


**図1 TGF-β 阻害 Fc 融合タンパク質は、がん細胞の増殖を低下させることで腫瘍形成を阻害した**  
 (A・B) ヒト口腔がん細胞を移植した免疫不全マウスに TGF-β 阻害 Fc 融合タンパク質 (TβRI-TβRII-Fc: 青線) を投与したところ、コントロール (Control-Fc: 赤線) と比較して腫瘍形成が阻害された (A)。また、Fc タンパク質による体重減少などの副作用は観察されなかった (B)。(C) 培養口腔がん細胞に TGF-β (Tβ) の 3 つのアイソフォームを添加すると、細胞数は減少した。(D) TGF-β 阻害 Fc 融合タンパク質を投与したマウスの腫瘍組織において、がん細胞の増殖 (増殖マーカーである Ki67 染色により計測) が低下していた。

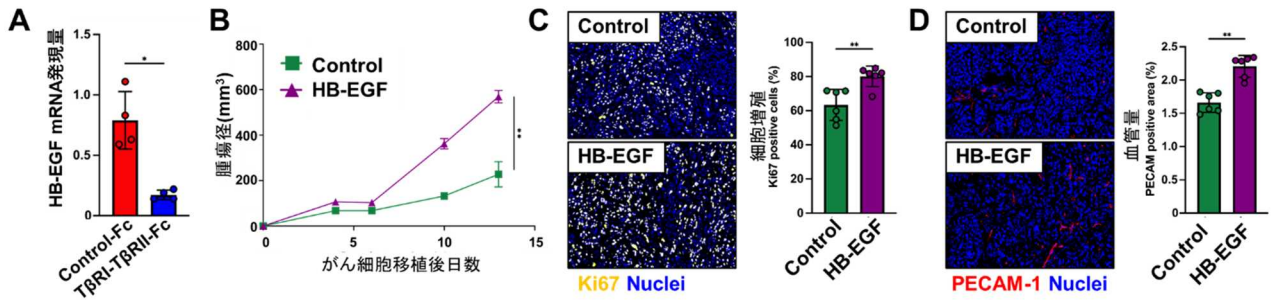
### 【研究成果の概要】

そこで研究グループは本研究において、ヒト口腔がん細胞を免疫不全マウスに移植した前臨床モデルを用いて TGF-β 阻害 Fc 融合タンパク質の治療効果を検討し、TGF-β シグナル阻害ががん微小環境に与える作用を解析しました。TGF-β 阻害 Fc 融合タンパク質の投与は、口腔がん細胞による腫瘍形成を阻害しましたが (図1A)、投与したマウスの体重が減少するなどの副作用が観察されなかったことから (図1B)、この TGF-β 阻害剤は副作用が少ないがん治療薬であることが明らかとなりました。TGF-β は上皮細胞の増殖を低下させることが報告されていますが、研究グループも培養口腔がん細胞の増殖が TGF-β により低下することを見出しました (図1C)。ところが、TGF-β 阻害 Fc 融合タンパク質の投与による腫瘍組織における TGF-β シグナルの阻害はがん細胞の増殖を低下させていることも示されて (図1D)、培養状態と腫瘍組織におけるがん細胞の増殖に対する TGF-β の作用が相反することが明らかとなりました。

このパラドックスを解明するために、研究グループはまず腫瘍組織における血管新生に着目しました。腫瘍組織における血管は酸素や栄養分を供給することで、がん細胞の増殖を促進することが知られていますが、TGF-β 阻害 Fc 融合タンパク質の投与により腫瘍血管新生が低下していることが明らかとなりました (図2A)。さらに、腫瘍組織における遺伝子の発現を RNA シークエンシングの手法で解析しました (図2)。その結果、



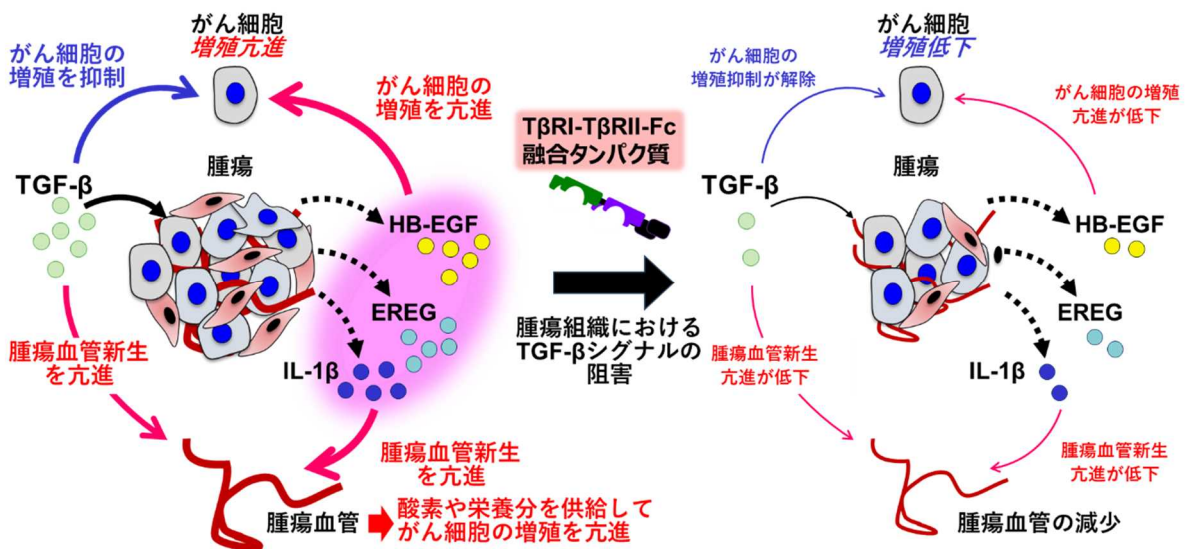
**図2 TGF-β 阻害 Fc 融合タンパク質は、がん微小環境に作用して、がん細胞の増殖や腫瘍血管新生を抑制した**:(A) TGF-β 阻害 Fc 融合タンパク質 (TβRI-TβRII-Fc) を投与したヒト口腔がん細胞由来の腫瘍組織における血管新生 (血管内皮細胞マーカーである PECAM-1 染色により計測) は低下していた。(B・C) 腫瘍組織における遺伝子発現を RNA シークエンシングにより解析した。(B) Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) により、TGF-β 阻害 Fc 融合タンパク質投与により、ヒトがん細胞ならびにマウス間質において上皮間葉移行 (EMT) が阻害され、細胞増殖を促進する KRAS シグナルが低下していることが明らかとなった。(C) さらに TGF-β 阻害 Fc 融合タンパク質投与により発現が上昇する遺伝子 (赤) と低下する遺伝子 (青) を解析した結果、HB-EGF、IL-1β、EREG などのがん細胞の増殖や腫瘍血管新生を促進する因子の発現が低下していることが明らかとなった。



**図3** ヘパリン結合性上皮細胞成長因子(HB-EGF)は、がん細胞の増殖と腫瘍血管新生を促進することで腫瘍形成を亢進する：(A) TGF-β 阻害 Fc 融合タンパク質 (TβRI-TβRII-Fc) を投与したヒト口腔がん細胞由来の腫瘍組織における HB-EGF の発現が低下していることが定量的 RT-PCR により明らかとなった。(B-D) HB-EGF の発現を上昇させたヒト口腔がん細胞を免疫不全マウスに移植して、その作用を解析したところ、HB-EGF の発現により、腫瘍形成は促進されるとともに (B)、腫瘍組織におけるがん細胞の増殖 (C：増殖マーカーである Ki67 染色により計測) と血管新生 (D：血管内皮細胞マーカーである PECAM-1 染色により計測) が上昇していることが明らかとなった。

TGF-β 阻害 Fc 融合タンパク質の投与により、ヒトがん細胞ならびにマウス間質において EMT が阻害され、細胞増殖を促進する KRAS シグナルが低下していることが明らかとなりました (図2B)。さらに、腫瘍組織における TGF-β シグナルの阻害により、がん細胞の増殖や血管新生を促進する作用があるヘパリン結合性上皮細胞成長因子(HB-EGF)<sup>※7</sup>などの発現が低下していることが明らかとなりました (図2C・図3A)。

HB-EGF は様々な細胞の増殖を亢進することが報告されています。そこで HB-EGF の発現を上昇させたヒト口腔がん細胞を免疫不全マウスに移植したところ、HB-EGF はがん細胞の増殖と血管新生を促進することで腫瘍形成を亢進することが明らかとなりました (図3)。以上の結果から、TGF-β 阻害 Fc 融合タンパク質ががん微小環境中のがん細胞とがん間質(血管などを含む)の間の HB-EGF などの因子を介したネットワークを遮断することで腫瘍形成を阻害することが示唆されました (図4)。



**図4** TGF-β 阻害 Fc 融合タンパク質はがん微小環境ネットワークを遮断することで腫瘍形成を阻害する  
がん微小環境における TGF-β シグナルは、がん細胞の増殖を抑制するが、同時にがん細胞やがん間質などに作用して HB-EGF などの、がん細胞の増殖や腫瘍血管新生を亢進する因子の発現を上昇させることで間接的にがん細胞の増殖を亢進する (図左)。TGF-β 阻害 Fc 融合タンパク質 (TβRI-TβRII-Fc) は、腫瘍組織における TGF-β シグナルを阻害して HB-EGF などの発現を低下させることで、がん微小環境ネットワークが遮断され、がん細胞の増殖の低下や腫瘍血管の減少を介して、結果として腫瘍形成が阻害されることが明らかとなった。

## 【研究成果の意義】

近年、がん治療の標的として、がん細胞のみならず、がん微小環境における腫瘍血管やがん悪性を制御するがん関連線維芽細胞(CAF)やがん免疫を抑制する制御性 T 細胞に注目が集まっています。上皮がん細胞の EMT を誘導し、がんの転移などを亢進することでがん悪性化因子として作用する TGF- $\beta$  は、腫瘍血管新生、CAF の形成、制御性 T 細胞の分化誘導などを介して腫瘍環境をがんの悪性化へと誘うことが明らかになり、治療の標的として注目されています。さらに、研究グループは以前血管内皮細胞由来の CAF が TGF- $\beta$  2 を分泌することで、がん細胞の EMT を誘導することを報告しました(Yoshimatsu et al., 2020, Cancer Science)。つまり、がん微小環境の構成因子はネットワークを形成し、そのネットワークを制御するシグナルとして TGF- $\beta$  が重要な役割を果たすことがわかりつつあります。今回がん微小環境において TGF- $\beta$  が HB-EGF などの成長因子の発現を亢進することで、がん細胞の増殖や腫瘍血管新生を促進することが明らかとなり、がん微小環境ネットワークシグナル TGF- $\beta$  の治療標的としての重要性がさらに高まりつつあります。

がん微小環境中のサイトカインを阻害する分子標的治療薬の候補として、サイトカイン受容体の細胞外領域を用いた Fc 融合タンパク質に注目が集まっています。Fc 融合タンパク質などのタンパク質製剤は血中半減期が多くの低分子医薬品よりも長いことが知られており、治療薬としての優位性があることがわかっています。本研究の成果により、TGF- $\beta$  の全てのアイソフォームを阻害できる Fc 融合タンパク質が、腫瘍形成をより効率良く抑制できることが示されたため、将来口腔がんのみならず、神経膠芽腫などの TGF- $\beta$  2 の発現が高いがん種におけるがん微小環境ネットワークシグナルを標的とした新たながん治療法への導出が期待されます。

## 【用語の説明】

※<sup>1</sup>トランスフォーミング増殖因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$  : TGF- $\beta$ ) : 線維芽細胞の形質転換を促進する因子として同定されたが、現在では多くの種類の細胞に対して増殖抑制作用を有することが明らかになっている。さらに、細胞の分化・運動などにも関与し、個体発生やがんの浸潤・転移など様々な病態生理学的現象において重要な役割を果たすことがわかっている。TGF- $\beta$  は TGF- $\beta$  1~3 の3つのアイソフォーム(構造が類似したタンパク質のメンバー)からなるファミリーを形成している。

※<sup>2</sup> Fc 融合タンパク質: 受容体細胞外ドメイン等の機能性タンパク質と抗体イムノグロブリン(IgG)の Fc 領域を融合させたタンパク質。これまでに、エタネルセプト(腫瘍壊死因子  $\alpha$  受容体の細胞外領域を利用した関節リウマチなどの治療薬)などが承認されている。

※<sup>3</sup>がん微小環境ネットワーク: 腫瘍組織に存在する、がん細胞、腫瘍血管やがん関連線維芽細胞(CAF)などの様々な種類の細胞から構成されるネットワークを指す。これらの細胞は、TGF- $\beta$  などのサイトカインや成長因子を分泌することで相互作用し、がんの進展を制御している。

※<sup>4</sup> サイトカイン: 細胞から分泌される低分子のタンパク質で生理活性物質の総称。細胞間相互作用に関与し、周囲の細胞に影響を与える。

※<sup>5</sup> 上皮間葉移行(EMT): 上皮細胞が間葉系細胞へと分化する過程で、細胞は細胞間接着分子である E-cadherin などの発現を消失し、Vimentin などの発現や高い運動・浸潤能などの間葉系細胞の形質を獲得する。EMT は発生過程で見られる生理的な現象だが、組織の線維化やがん転移などの病態の進展にも関与する。

※<sup>6</sup> 腫瘍血管新生: 腫瘍が成長するためには栄養と酸素を供給して老廃物・代謝産物を運び出すことが必要であり、腫瘍内への新しい血管の侵入、すなわち血管新生が必要となる。血管新生は血管内皮増殖因子(VEGF)などにより制御され、腫瘍内に侵入した新生血管はがん細胞の遠隔臓器への転移の主要経路となる。

※<sup>7</sup> ヘパリン結合性上皮細胞成長因子(Heparin-Binding Epidermal growth factor-like Growth Factor: HB-EGF): EGFファミリーに属するヘパリン結合性の増殖因子。HB-EGFは他のEGFファミリーと同様に、膜型タンパク質(proHB-EGF)として合成され、細胞接着を介した細胞間情報伝達に機能する一方、酵素的切断を受け、細胞外に放出される分泌型(sHB-EGF)がEGF受容体に結合し、細胞増殖・運動など種々のシグナルを伝達する。HB-EGFは心臓の発生や機能維持など様々な生理的過程に関与しながら、がんの発症・進展などの様々な病理的過程で重要な働きをしていることが明らかとなっている。

### 【論文情報】

掲載誌: Cancer Science

論文タイトル: Inhibition of TGF- $\beta$  signals suppresses tumor formation by regulation of tumor microenvironment networks

### 【研究者プロフィール】

時崎 詩織 (トキザキ シオリ) Tokizakii Shiori

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

顎口腔腫瘍外科学分野・病態生化学分野 大学院生

#### ・研究領域

がん生物学、口腔外科学



井上 カタジナアンナ (イノウエ カタジナアンナ) Inoue Katarzyna Anna

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

病態生化学分野 助教

#### ・研究領域

がん生物学、生化学



渡部 徹郎 (ワタベ テツロウ) Watabe Tetsuro

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

病態生化学分野 教授

#### ・研究領域

がん生物学、血管生物学、生化学



**【問い合わせ先】**

**<研究に関すること>**

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
病態生化学分野 渡部 徹郎（ワタベ テツロウ）  
TEL:03-5803-5449 FAX:03-5803-0187  
E-mail: t-watabe.bch@tmd.ac.jp

**<報道に関すること>**

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係  
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45  
TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272  
E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp