

2024 年 6 月 18 日

報道機関 各位

がん周囲の細胞をがんの「味方」から「敵」に変えることで 免疫チェックポイント阻害剤の効果を増強する新技術を開発 ～難治がんの新規治療法への応用を期待～

【ポイント】

- ・治療の難しいがんでは、増え続けるがん細胞の周りの領域(間質)にがん細胞とは異なる「がん関連線維芽細胞」(cancer-associated fibroblast: 以下 CAF) (注※1)が増えることがわかっています。CAF にはがん促進性の細胞(がんの味方)とがん抑制性の細胞(がんの敵)の両者が存在する可能性が報告されています。
- ・本研究チームは以前に、がん抑制性 CAF を特徴づける分子(マーカー)としてメフリン(Meflin) (注※2)を同定し、さらにメフリン陽性 CAF が多い肺がんは免疫チェックポイント阻害薬(ICI) (注※3)が効きやすいことを報告しました。また、メフリンの量を上昇させ、がん促進性 CAF をがん抑制性 CAF に変換する化合物として合成レチノイド AM80(一般名: タミバロテン) (注※4)を同定しました。
- ・本研究では各種がんマウスモデル(尿路上皮がん、膵がん、胃がん、肺がん)に AM80 を投与すると、がん組織への ICI の送達が改善するとともに、がん組織内の炎症性細胞(マクロファージや T 細胞)の性質が変化し、その結果、ICI の効果が増強されることがわかりました。
- ・さらに AM80 投与の最適なタイミングを調べたところ、ICI の投与前に AM80 を投与することが重要であることがわかりました。
- ・仕組みとして、AM80 の投与によって増えたメフリン陽性 CAF がケモカインの一種であるケメリン(注※5)を分泌することにより、ICI 治療感受性の環境を作ることがわかりました。
- ・本研究結果は、ICI が無効なタイプのがんを有効なタイプに変換する治療法、あるいはICI の効果の持続期間を延長する治療法の開発に結びつく可能性があります。現在、本結果にもとづき、標準治療が無効な進行性切除不能膵がんにおいて AM80 と ICI の併用の効果を検証する特定臨床研究(責任医師: 川嶋 啓揮)が先進医療として認可され、名古屋大学で開始されています。また、未治療の切除不能または転移性尿路上皮がんにおいて同治療法の効果を検証する医師主導治験(治験責任医師: 赤松 秀輔)も計画されています。

【要旨】

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院医学系研究科 臨床研究教育学 大脇 貴之 研究員、名古屋大学医学部附属病院 消化器内科 飯田 忠 病院助教、名古屋大学大学院医学系研究科 消化器内科学 川嶋 啓揮 教授、同 泌尿器科学 赤松 秀輔 教授、同 腫瘍病理学 榎本 篤 教授の共同研究グループは、名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部の支援のもと、がん間質で増えるがん関連線維芽細胞の性質を合成レチノイド AM80 の投与によって変化させると、免疫チェックポイント阻害薬(ICI)の効果が増強することをマウスモデルでの検証で明らかにしました。本研究は、ヒトのがんでも、同様の方法で ICI の奏効率を改善、あるいは ICI が効かないがんを効くがんに変換できる可能性を示しています。

本研究成果は、2024 年 6 月 8 日(協定世界時)に国際科学雑誌「British Journal of Cancer」のオンライン版で掲載されました。

なお、この研究は日本医療研究開発機構(AMED)革新的がん医療実用化研究事業における研究開発課題「間質変容誘導による免疫チェックポイント阻害剤感受性改善薬の開発」(研究開発代表者:飯田 忠)および次世代がん医療創生研究事業における研究開発課題「国産既存薬による腫瘍微小環境の初期化および腫瘍免疫誘導法の開発」(研究開発代表者:榎本 篤)の支援のもと行われたものです。

1. 背景

進行性の尿路上皮がんや膵がんは予後不良であり、その原因の一つは抗がん剤や免疫チェックポイント阻害薬(Immune checkpoint inhibitor: ICI)に対する治療抵抗性です。その原因のひとつとして、がん間質における高度ながん関連線維芽細胞(CAF: cancer-associated fibroblast)(注※1)の増生と、同細胞から産生される細胞外マトリックス(結合組織)の蓄積が挙げられています(図 1)。CAF の増生は、①間質圧上昇に伴う血管の虚脱を誘導し、がん細胞やリンパ球などの標的細胞への治療薬の到達を阻むこと(ドラッグデリバリーの阻害)、②炎症性細胞(マクロファージやリンパ球)の形質変化を誘導し、結果として抗がん剤や ICI の効果を低下させることが過去の研究から明らかにされてきました(参考文献[1])。このような知見に基づき、CAF や間質を除去する治療法の開発が多数試みられてきましたが、いずれも不成功に終わっています。

一方、近年の研究では、CAF には多様性があり、がん抑制性 CAF(がん細胞の敵)とがん促進性 CAF(がん細胞の味方)が種々の割合で混在することが示唆されています。本研究チームは世界に先駆けて、膵がんのがん抑制性 CAF のマーカーとしてメフリン(注※2)を同定しています(参考文献[2]-[6])。さらに、肺がんにおいて、メフリン陽性 CAF が多い群では ICI に対する奏効率が高いことを報告しました(参考文献[7])。

メフリン陽性がん抑制性 CAF を増やす物質を探索するために化合物ライブラリーのスクリーニングを施行したところ、合成レチノイド AM80(一般名:タミバロテン)(注※3)を同定しました。膵がんマウスモデルに AM80 と抗がん剤を併用したところ、メフリン陽性がん抑制性 CAF と腫瘍血管面積の増加、腫瘍血管の拡張とともに腫瘍内抗がん剤濃度の上昇が確認され、抗がん剤単独と比較して有意な抗腫瘍効果を示すことがわかり、以前の論文で報告しています(参考文献[8])(図 1)。

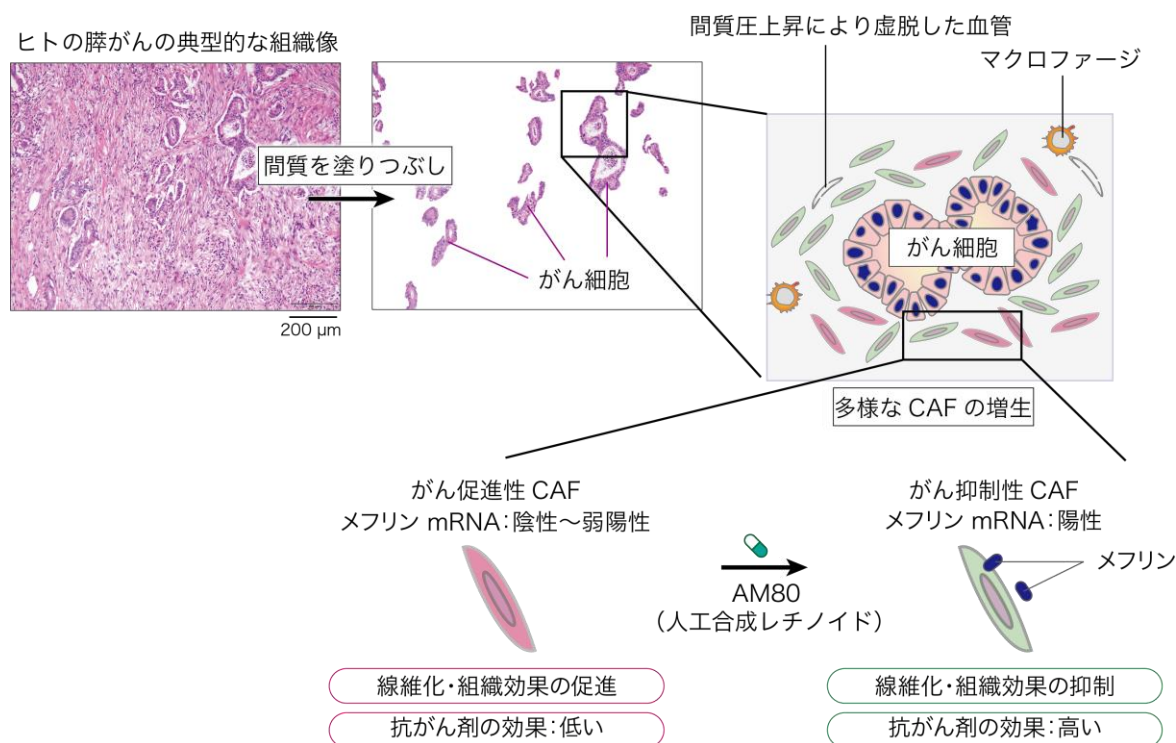


図 1: ヒト膵がん(管状腺がん)の典型的な組織像と CAF 多様性および CAF 多様性を制御し抗がん剤感受性を増強する試み

膵がんではがん細胞の周囲に高度の CAF の増生がみられる。CAF によるコラーゲン等の細胞外基質の産生が間質の線維化と組織硬化を誘導し、薬物の送達効率の低下を引き起こす。さらに、免疫細胞(マクロファージやリンパ球)の性質を変えることで、がんの悪性化や抗がん剤・ICI への抵抗性に関与することが知られている。CAF には多様性があることが報告されており、本研究チームはがん抑制性 CAF を特徴づけるマーカー分子としてメフリンを同定した。CAF におけるメフリンの発現を上昇させる薬剤の一つとして以前に AM80 を同定しており、AM80 と抗がん剤の併用は抗がん剤単独に比してより有効な抗腫瘍効果を示すことがマウスモデルを用いた検証で明らかにされた。

2. 研究成果

本研究では、様々ながん(尿路上皮がん、膵がん、胃がん、肺がん)のマウスモデルにおいて ICI 治療と AM80 を併用したところ、AM80 投与が ICI の効果を顕著に増強させることを明らかにしました(図 2)。AM80 の投与により ICI の薬物送達やがん組織内における滞留が改善していることがわかりました。AM80 併用群では腫瘍内マクロファージ及びリンパ球の性質にも変化がみられ、コントロール群と比べて炎症性マクロファージ(M1 様マクロファージ)が増加していました。これらの効果はメフリン遺伝子欠損マウスでは観察されませんでした。

AM80 の投与の最適なタイミングを探索したところ、ICI と同時ではなく、ICI の投与前に AM80 を投与した場合にのみ、ICI の効果の増強がみられることがわかりました(図 2)。

次に、AM80 の投与により増えたメフリン陽性がん抑制性 CAF の性質を解析したところ、その CAF がケモカインの一種であるケメリン(注※4)を分泌すること、ケメリンが炎症性マクロファージを増やし、その結果、ICI 治療感受性の環境を作り出すことが明らかとなりました。これらの結果から、AM80 はメフリン陽性がん抑制性 CAF と炎症性マクロファージの数を増やすことで、がんの ICI 治療感受性を増強させる可能性が示されました。

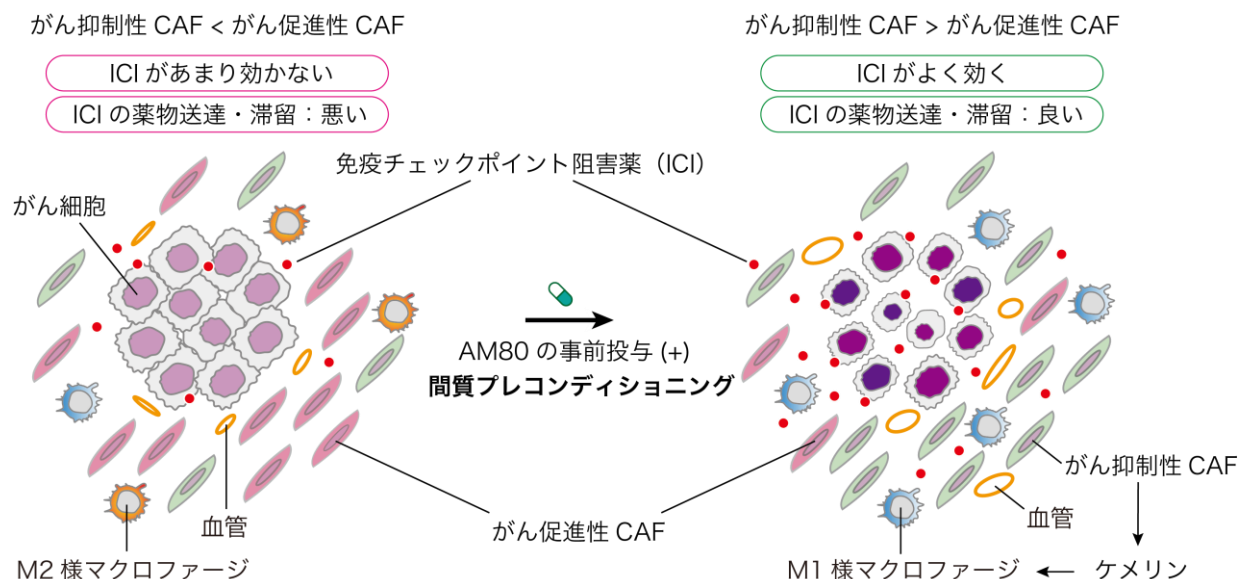


図 2: AM80 の事前投与による CAF の変容誘導(間質プレコンディショニング)が ICI 感受性に与える影響

AM80 の事前投与はメフリン陽性およびケメリン陽性の CAF を増やし、さらには腫瘍血管の拡張とマクロファージの性質変化を誘導することで、ICI の薬物送達および組織滞留を改善する。

3. 今後の展開

本研究の成果は、合成レチノイド AM80 の事前投与によってがん抑制性 CAF の数を増加させること(間質プレコンディショニング)が治療抵抗性の難治がんの新規治療法になることを示しています。本成果を受け、現在、名古屋大学大学院医学系研究科 消化器内科学において、標準治療が無効な進行性切除不能膵がんに対する AM80 と ICI(ペムブロリズマブ)の併用効果を検証する特定臨床研究(責任医師:川嶋 啓揮)が先進医療として承認され、名古屋大学医学部附属病院で開始されています。さらに、未治療の切除不能または転移性尿路上皮がんに対する AM80 と ICI(ニボルマブ)の併用効果を検証する医師主導治験(治験責任医師:赤松 秀輔)も計画されています。なお、これらの臨床研究は名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部、ラクオリア創薬株式会社およびテムリック株式会社の協力のもとに実施されています。今後は本研究成果を受けて、CAF の性質を制御することで、がんの薬剤感受性を増強する技術の開発がますます進んでいくことが期待されます。

4. 用語説明

※1 がん関連線維芽細胞(cancer-associated fibroblast:CAF):

がん間質(がん細胞の周りの組織)を構成する線維芽細胞(間質を構成するコラーゲン等の線維を産生する細胞)であり、がん細胞の悪性化(増殖、浸潤、転移)を促進するさまざまな増殖因子やサイトカイン・ケモカインを大量に産生することが報告されている。近年は CAF にも機能多様性があり、がん促進性 CAF とがん抑制性 CAF の両者が存在することを示唆する実験データが報告されている(参考文献[1]-[7])。

Press Release

※2 メフリン(Meflin):

GPI(グリコシルホスファチジルイノシトール)アンカー型の膜型分子であり、本研究チームが以前に未分化な間葉系幹細胞および線維芽細胞の特異的マーカーとして報告した(参考文献[4])。サイトカインの一種である BMP7(Bone Morphogenetic Protein 7)の機能を増強し、組織の線維化の抑制に関与することが報告されているが、その詳細な分子機能については未だ不明な点が多い。

※3 免疫チェックポイント阻害薬(Immune checkpoint inhibitor:ICI):

本庶佑博士(京都大学名誉教授)およびジェームズ・P・アリソン博士(テキサス大学 MD アンダーソンがんセンター教授)らの研究成果をもとに開発された抗体製剤。本来異物であるがん細胞が免疫応答から逃れるために利用している免疫チェックポイント機構(免疫細胞の活性を抑制する機構)を阻害し、がん細胞への免疫応答を高めることにより治療効果を得る。現在は多くのがんの治療でキードラッグとして用いられている。

※4 AM80(一般名:タミバロテン):

首藤 紘一博士(東京大学名誉教授)および影近 弘之博士(東京医科歯科大学)により開発された合成レチノイドであり、現在、急性前骨髄性白血病の治療に用いられている(日本新薬・アムノレイク錠)。

※5 ケメリン(Chemerin):

CAF によって分泌されるケモカインであり、主にマクロファージを始めとした免疫細胞の遊走と活性化に関与することが知られている。

【論文情報】

雑誌名:British Journal of Cancer

論文タイトル:Synthetic retinoid-mediated preconditioning of cancer-associated fibroblasts and macrophages improves cancer response to immune checkpoint blockade

著者: Takayuki Owaki^{1,2,19}, Tadashi Iida^{1,3,19}, Yuki Miyai¹, Katsuhiko Kato⁴, Tetsunari Hase⁵, Makoto Ishii⁵, Ryota Ando¹, Kunihiro Hinohara^{6,7}, Tomohiro Akashi⁸, Yasuyuki Mizutani^{1,3}, Takuya Ishikawa³, Shinji Mii¹, Yukihiro Shiraki¹, Nobutoshi Esaki¹, Masami Yamamoto⁹, Tetsuya Tsukamoto¹⁰, Sachiyo Nomura¹¹, Takashi Murakami¹², Masahide Takahashi^{13,14}, Yuri Yuguchi¹⁵, Motohiro Maeda¹⁶, Tomoyasu Sano², Naoto Sassa¹⁷, Yoshihisa Matsukawa², Hiroki Kawashima³, Shusuke Akamatsu², Atsushi Enomoto^{1,18}

所属:

¹Department of Pathology, ²Urology, ³Gastroenterology and Hepatology,

Press Release

⁴Cardiology, ⁵Respiratory Medicine, and ⁶Immunology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya 466-8550, Japan

⁷Institute for Advanced Research, Nagoya University, Nagoya, Japan

⁸Division of Systems Biology, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan

⁹Laboratory of Physiological Pathology, Nippon Veterinary and Life Science University, Tokyo, Japan

¹⁰Department of Diagnostic Pathology, Graduate School of Medicine, Fujita Health University, Toyoake, Japan

¹¹Department of Gastrointestinal Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

¹²Department of Microbiology, Saitama Medical University, Saitama, Japan

¹³Department of Pathology and ¹⁴Division of International Center for Cell and Gene Therapy, Fujita Health University, Toyoake, Japan

¹⁵Department of Urology, Chukyo Hospital, Nagoya, Japan

¹⁶Department of Urology, Kariya Toyota General Hospital, Kariya, Japan

¹⁷Department of Urology, Aichi Medical University, Nagakute, Japan

¹⁸Center for One Medicine Innovative Translational Research, Gifu University Institute for Advanced Study, Gifu Japan

¹⁹These authors equally contributed to this study.

DOI: [10.1038/s41416-024-02734-3](https://doi.org/10.1038/s41416-024-02734-3)

5. 参考文献

[1] Kobayashi H, Enomoto A, Woods SL, Burt AD, Takahashi M, Worthley DL. Cancer-associated fibroblasts in gastrointestinal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 May;16(5):282-295. doi: 10.1038/s41575-019-0115-0.

[2] Miyai Y, Esaki N, Takahashi M, Enomoto A. Cancer-associated fibroblasts that restrain cancer progression: Hypotheses and perspectives. *Cancer Sci*. 2020 Apr;111(4):1047-1057. doi: 10.1111/cas.14346.

[3] Ando R, Sakai A, Iida T, Kataoka K, Mizutani Y, Enomoto A. Good and Bad Stroma in Pancreatic Cancer: Relevance of Functional States of Cancer-Associated Fibroblasts. *Cancers (Basel)*. 2022 Jul 7;14(14):3315. doi: 10.3390/cancers14143315.

[4] Maeda K, Enomoto A, Hara A, Asai N, Kobayashi T, Horinouchi A, Maruyama S, Ishikawa Y, Nishiyama T, Kiyoi H, Kato T, Ando K, Weng L, Mii S, Asai M, Mizutani Y, Watanabe O, Hirooka Y, Goto H, Takahashi M.

Press Release

Identification of Meflin as a Potential Marker for Mesenchymal Stromal Cells. *Sci Rep*. 2016 Feb 29;6:22288. doi: 10.1038/srep22288.

[5] Mizutani Y, Kobayashi H, Iida T, Asai N, Masamune A, Hara A, Esaki N, Ushida K, Mii S, Shiraki Y, Ando K, Weng L, Ishihara S, Ponik SM, Conklin MW, Haga H, Nagasaka A, Miyata T, Matsuyama M, Kobayashi T, Fujii T, Yamada S, Yamaguchi J, Wang T, Woods SL, Worthley D, Shimamura T, Fujishiro M, Hirooka Y, Enomoto A, Takahashi M. Meflin-Positive Cancer-Associated Fibroblasts Inhibit Pancreatic Carcinogenesis. *Cancer Res*. 2019 Oct 15;79(20):5367-5381. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0454.

[6] Kobayashi H, Gieniec KA, Wright JA, Wang T, Asai N, Mizutani Y, Iida T, Ando R, Suzuki N, Lannagan TRM, Ng JQ, Hara A, Shiraki Y, Mii S, Ichinose M, Vrbanc L, Lawrence MJ, Sammour T, Uehara K, Davies G, Lisowski L, Alexander IE, Hayakawa Y, Butler LM, Zannettino ACW, Din MO, Hasty J, Burt AD, Leedham SJ, Rustgi AK, Mukherjee S, Wang TC, Enomoto A, Takahashi M, Worthley DL, Woods SL. The Balance of Stromal BMP Signaling Mediated by GREM1 and ISLR Drives Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2021 Mar;160(4):1224-1239.e30. doi: 10.1053/j.gastro.2020.11.011.

[7] Miyai Y, Sugiyama D, Hase T, Asai N, Taki T, Nishida K, Fukui T, Chen-Yoshikawa TF, Kobayashi H, Mii S, Shiraki Y, Hasegawa Y, Nishikawa H, Ando Y, Takahashi M, Enomoto A. Meflin-positive cancer-associated fibroblasts enhance tumor response to immune checkpoint blockade. *Life Sci Alliance*. 2022 Mar 2;5(6):e202101230. doi: 10.26508/lsa.202101230.

[8] Iida T, Mizutani Y, Esaki N, Ponik SM, Burkel BM, Weng L, Kuwata K, Masamune A, Ishihara S, Haga H, Kataoka K, Mii S, Shiraki Y, Ishikawa T, Ohno E, Kawashima H, Hirooka Y, Fujishiro M, Takahashi M, Enomoto A. Pharmacologic conversion of cancer-associated fibroblasts from a protumor phenotype to an antitumor phenotype improves the sensitivity of pancreatic cancer to chemotherapeutics. *Oncogene*. 2022 May;41(19):2764-2777. doi: 10.1038/s41388-022-02288-9.

【研究者連絡先】

東海国立大学機構 名古屋大学大学院医学系研究科 臨床研究教育学

研究員 大脇 貴之

TEL:052-744-2093 FAX:052-744-2098

E-mail:owaki.takayuki@med.nagoya-u.ac.jp

Press Release

東海国立大学機構 名古屋大学医学部附属病院消化器内科

病院助教 飯田 忠

TEL:052-744-2093 FAX:052-744-2098

E-mail:iidatyuw@med.nagoya-u.ac.jp

東海国立大学機構 名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍病理学

教授 榎本 篤

TEL:052-744-2093 FAX:052-744-2098

E-mail:enomoto@iar.nagoya-u.ac.jp

【報道連絡先】

東海国立大学機構 名古屋大学医学部・医学系研究科 総務課総務係

TEL:052-744-2804 FAX:052-744-2785

E-mail:iga-sous@t.mail.nagoya-u.ac.jp