

免疫チェックポイント阻害療法抵抗性攻略へ一歩前進

～難治性癌治療への貢献に期待～

ポイント

- ・ 膵癌に対する免疫チェックポイント阻害療法改善策をモデル動物にて実証。
- ・ 互いに異なったメカニズムで癌悪性度を駆動する二大因子(ARF6 と MYC)を同時に抑制。
- ・ 難治性癌に対する治療戦略の臨床実装に期待。

概要

北海道大学大学院医学研究院の佐邊壽孝教授、平野 聡教授、橋本あり助教らの研究グループは、モデル実験動物を用い、膵癌に対する免疫チェックポイント阻害療法を改善する方法論の提示に成功しました。

研究グループは、これまで約 20 年にわたり、癌細胞や免疫細胞の運動性、癌の浸潤転移^{*1}や悪性度進展・免疫回避^{*2}を制御する中核的分子メカニズムを研究してきました(PNAS 2019, Nat Comm 2018, Nat Comm 2016, JCB 2016, JCB 2012, Nat Cell Biol 2008, EMBO J 2007, Nat Immunol 2006, PNAS 2006, EMBO J 2005, PNAS 2004, JCB 2004, EMBO J 2004, JCB 2002, PNAS 2000 など)。癌の中でも最も難治性であり治療抵抗性であるのは膵癌です。その 5 年生存率^{*3}は 10%を超えず、近年話題の免疫チェックポイント阻害療法も適用認可されていません。今回、これまで解明した癌難治性・治療抵抗性駆動分子メカニズムに基づき、研究用試薬と代表的ヒト膵癌マウスモデルを用い、免疫チェックポイント阻害療法の治療成績改善に関する実証実験を行いました。

KRAS と TP53 の遺伝子変異がヒト癌で頻繁に見られます。これら両遺伝子の変異が起こっていることが膵癌の特徴です。研究グループは、これら 2 つの癌遺伝子が互いに相まって膵癌の浸潤転移や免疫回避を亢進させることを明らかにし、先に報告しています。乳癌や腎癌、肺癌などに関する研究を行っていますが、膵癌で得られた知見はそれらにも適用できます。

研究グループが発見したシグナル経路の中核を成すのは ARF6^{*4} と呼ばれる蛋白質です。それが KRAS 変異によって異常高発現し、癌細胞の浸潤転移や免疫回避の促進要因となります。ARF6 は癌に特有なミトコンドリア制御にも関与し、癌細胞生存維持に深く関与します。今回、ARF6-AMAP1 経路阻害は免疫チェックポイント阻害剤に対して相乗的効果を発揮するのか否かを検討しました。また、MYC 蛋白質の異常発現も、癌の増殖や悪性度に深く関係することはよく知られています。佐邊教授らのこれまでの研究により、ARF6 と MYC の両者を同時に抑制する方法が推定されていました。これまでの研究では分子生物学的方法論を用いていますが、臨床現場に結びつけるためには、臨床適用が見込まれる薬剤を用いる必要があります。今回、研究用試薬を用い、KRAS 変異に起因する ARF6 と MYC の異常発現を薬剤によって同時に抑制できること、KRAS が変異していない細胞での抑制は温和であること、さらに、そのことによって膵癌に対する免疫チェックポイント阻害療法を著しく改善することを実証しました。今回の薬剤はそのままではヒトに応用できませんが、ヒトに適用できるよう改善が進められています。また、今回用いた薬剤以外にも幾つかの候補薬があり、それらも順次、試験をしていく予定です。

なお、本研究成果は、2021 年 5 月 17 日 (月) 公開の Cell Communication and Signaling 誌に commentary (論評) としてオンライン掲載されました。

【背景】

膵癌は5年生存率が10%未満であり、診断時に局所進行^{*5}や遠隔転移を認めることが多く、抗癌剤抵抗性も高い難治癌です。免疫チェックポイント阻害療法も単剤での効果は低く、併用療法を含む新たな治療法の創出が待たれています。多くの膵癌は膵管上皮に由来し、KRAS 変異と TP53 変異が代表的なドライバー変異^{*6}として知られています。

佐邊教授らの研究グループは、これまでに低分子量 G 蛋白質 ARF6 を基軸とする経路 (ARF6-AMAP1 経路) が膵癌を含め様々な管腔上皮癌の浸潤・転移、並びに、免疫回避やエネルギー代謝に根幹的役割をしていることを明らかにしてきました。膵癌での研究によって、KRAS 変異が ARF6 と AMAP1 の mRNA 翻訳を促進し両蛋白質が異常に高発現すること、一方、TP53 変異がメバロン酸経路活性促進などを介して ARF6 活性化を促進することを明らかにしています。これまで KRAS 変異や TP53 変異は発癌促進因子と捉えられていましたが、佐邊教授らの研究成果は、膵癌においては発癌と悪性度進行とが並行して起こり得ることを明らかにし、膵癌の治療困難性分子基盤を解明しました。他の癌では KRAS と TP53 が同時に変異することはまれですが、悪性度進行と共にこのことや類似のことが起こると推定されます。

MYC と呼ばれる蛋白質の異常発現も発癌や癌悪性度と深く関係することが古くからわかっています。KRAS 変異が MYC 発現を促進すること、MYC mRNA 翻訳には eIF4A が必要であることはわかっていますが、KRAS が eIF4A 活性を促進することによって MYC 発現に関わっているか否かは示されていませんでした。

先の研究で、ARF6-AMAP1 経路が癌免疫回避を促進することは報告していますが、今回、ARF6-AMAP1 経路阻害は免疫チェックポイント阻害剤に対して相乗的効果を発揮するのか否かを検討しました。その際、eIF4A を標的にしましたが、eIF4A 阻害が ARF6 と MYC の両者を抑制するか否か、そのことは KRAS 変異癌細胞においてより有効か否かも検討しました。

【研究手法】

ヒト膵癌に対する代表的モデルマウスである KPC マウスから樹立した膵癌細胞を、同系野生型マウスに移植する実験系を用いました。ARF6-AMAP1 経路は KPC 膵癌細胞に異常発現し、浸潤と免疫回避を駆動する根幹であることは以前に報告しています。ARF6-AMAP1 経路阻害法としてまず *shAMAP1*^{*7} を用い、KPC 細胞における本経路阻害が PD-1 抗体に対して相乗効果を発揮するか否かを検討しました。続いて、eIF4A 阻害剤 Silvestrol を用いて、同様な相乗効果が見られるか検討しました。Silvestrol による ARF6 と MYC の発現抑制効果は KRAS 変異の有無によって異なるか否かも培養細胞を用いて検討しました。

【研究成果】

shAMAP1 処理は膵癌の免疫回避性を低減しますが、PD-1 抗体との併用によって著しい癌増殖抑制効果を示すことが観察されました。また、Silvestrol 単剤では、膵癌の増殖を促進しましたが、Silvestrol と PD-1 抗体の併用は著しい抗癌作用を示しました。Silvestrol による ARF6 と MYC の発現抑制効果は、KRAS 変異癌において KRAS が変異していない細胞に比べ顕著でした。

【今後への期待】

KRAS 変異膵癌や ARF6-AMAP1 経路高発現膵癌において、薬剤による ARF6-AMAP1 経路阻害が PD-1 抗体療法に対して著しい相乗効果を示すことが動物モデル実験で示されました。同様なことは、

PD-L1 抗体療法においても期待されます。

また、膵癌だけでなく、KRAS 変異を有する他の種類の癌においても期待され、今後の検討が待たれます。今回は eIF4A を標的としましたが、ARF6-AMAP1 経路阻害には、幾つかの増殖因子受容体（様々な阻害剤が実薬になっています）やメバロン酸経路（スタチンで阻害できます）、mTOR(Temsirolimus で阻害できます）が使えます。今後、このような薬剤が PD-1 抗体や PD-L1 抗体に対し、相乗効果を発揮するのか否かの検討が待たれます。その際、KRAS 変異や ARF6/AMAP1 の高発現が適用バイオマーカーとして有効であると考えられます。

【謝辞】

本研究は、小野薬品工業株式会社との共同研究であり、また、JSPS 科学研究費補助金 (18H02608) 及び基金 (17K08614)、公益財団法人住友財団、公益財団法人上原記念生命科学財団、公益財団法人寿原記念財団、公益財団法人鈴木謙三記念医科学応用研究財団の研究助成を用いて行われました。

論文情報

論文名 Inhibition of mutant KRAS-driven overexpression of ARF6 and MYC by an eIF4A inhibitor drug improves the effects of anti-PD-1 immunotherapy for pancreatic cancer (eIF4A 阻害剤による変異型 KRAS がドライブする ARF6 及び MYC の高発現の阻害は、膵臓癌に対する抗 PD-1 抗体を用いた免疫療法の効果を改善する)

著者名 橋本あり¹、半田 悠¹、畑宗一郎¹、蔦保暁生^{1,2}、吉田隆雄³、平野 聡²、橋本 茂^{1,4}、佐邊壽孝¹ (¹北海道大学大学院医学研究院分子生物学教室、²北海道大学大学院医学研究院消化器外科教室 II、³小野薬品工業株式会社、⁴大阪大学免疫学フロンティア研究センター)

雑誌名 Cell Communication and Signaling (Springer Nature Group の専門誌)

DOI 10.1186/s12964-021-00733-y

公表日 2021 年 5 月 17 日 (月) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院 教授 佐邊壽孝 (さべひさたか)

T E L 011-706-5045 F A X 011-706-7865 メール sabeh@med.hokudai.ac.jp

U R L <http://g21001.med.hokudai.ac.jp/>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【用語解説】

- *1 浸潤転移 … 「浸潤」は癌が周囲の組織にしみ込むように広がること。一方で「転移」は、からだの離れた部分に癌が飛び火して広がること。
- *2 免疫回避 … 癌細胞が免疫の攻撃を回避して自身を守る仕組みのこと。
- *3 5 年生存率 … 癌と診断された患者のうち、診断から 5 年後に生存が確認出来た割合。
- *4 ARF6 … 低分子量 G 蛋白質の一種。佐邊教授らの研究グループは、癌細胞の浸潤転移活性、薬剤抵抗性など悪性度進展に関わるシグナル分子であることを報告している。
- *5 局所進行 … 最初に発生した部位から周辺の組織またはリンパ節に広がっている癌。

*6 ドライバー変異 …発癌や悪性度進行に根幹的な遺伝子変異のこと。

*7 *shAMAP1* … 「RNA 干渉」という分子生物学的現象を利用した蛋白質（この場合は AMAP1 蛋白質）発現抑制。