

免疫チェックポイント阻害剤治療におけるがん抑制性 CAF の役割の探求

名古屋大学大学院 医学系研究科
泌尿器科学 大学院生 大脇貴之
名古屋大学大学院医学系研究科
腫瘍病理学 教授 榎本 篤

1. 研究の背景・目的

がん組織はがん細胞だけでなく、免疫細胞やがん関連線維芽細胞(cancer-associated fibroblasts, CAF)などの細胞によって構成されている。これらの細胞によって形成される状態をがん微小環境と呼び、成長因子の分泌や治療抵抗性獲得の促進など、がんの進行に有利な環境となっている。昨今のがん治療で主役になりつつある免疫チェックポイント阻害剤では、その作用機序からがん細胞以外の細胞、特に免疫細胞の重要性が注目を集めている。CAFについては、これまでがんの悪性度を高める方向に働くという報告が多くなされてきたが、我々のグループはがんの進行を抑制するように働く「がん抑制性CAF」を見出し、そのマーカーが GPI アンカー型膜分子 Meflin であることを同定し報告してきた。さらに、非小細胞肺癌については Meflin 陽性のがん抑制性CAFが多く浸潤する群において、免疫チェックポイント阻害剤治療の奏効率が高いことを報告した。今回の研究では、同様に免疫チェックポイント阻害剤治療が適応となっている尿路上皮がんと腎細胞がんにおいて Meflin 陽性のがん抑制性CAF と治療奏効率の関連性をヒトの臨床検体を用いて検討するとともに、動物モデルにおいて CAF を初期化しがん抑制性CAFを増やすことでおきる変化について検証する。それらによってがん抑制性CAFの働きを解明し、効果的な治療の開発を目指すことを目的とする。

2. 研究の対象ならびに方法

A. がん抑制性CAFと免疫チェックポイント阻害剤の治療奏効率の検証

尿路上皮がんおよびについて免疫チェックポイント阻害剤の奏功とがん抑制性CAFの発現率の関係性について検証を行った。名古屋大学医学部附属病院および共同研究施設として刈谷豊田総合病院ならびに中京病院において、多施設共同研究を実施した。(倫理審査委員会承認番号 2020-0321)

それぞれのがん種の手術検体について、CAFにおけるMeflinの発現率を15%をカットオフとして高発現群、低発現群に分け、手術後に受けた免疫チェックポイント阻害剤治療の奏効率について評価を行った。

B. CAFの初期化による免疫チェックポイント阻害薬の効果増強の検証

膀胱がんの動物モデルとして、MB49皮下移植マウスモデルを用いた。マウスはMeflinノックアウトおよび野生型マウスを用いた。CAFに働き、Meflinの発現を高め、がん促進性CAFをがん抑制性CAFへと初期化する薬剤としてAM80を投与したマウスと、プラセボとしてDMSOを投与下マウスの腫瘍について、Meflinの発現上昇と共に起きる変化について評価をおこなった。

3. 研究結果

A. がん抑制性CAFと免疫チェックポイント阻害剤の治療奏効率の検証

尿路上皮がん49症例について検討した。Meflin高発現群は28例で低発現群は21例であった。

免疫チェックポイント阻害剤治療の前奏効率において、奏功はMeflin高発現群で9例(32.1%)で、Meflin低発現群ではいずれも非奏功であった。(p-value: 0.00628).

B. CAFの初期化による免疫チェックポイント阻害薬の効果増強の検証

各種免疫細胞について免疫染色を行った。抗CD11b抗体による免疫染色において、野生型マウスのAM80投与後の腫瘍においてのみ有意な細胞数の増加が認められた。さらなるサブセットの評価のため、抗CD68抗体ならびに抗CD163抗体による免疫染色を追加したところ、野生型マウスのAM80投与後の腫瘍において、他の腫瘍と比較してCD68陽性細胞は増加し、CD163陽性細胞は減少する傾向がみられた。

4. 考察

免疫チェックポイント阻害剤治療の奏効率については腎細胞癌、尿路上皮癌に共通してMeflin高発現群のほうが有意に高い結果となっていた。先行研究の肺癌と同様の結果であり、複数のがん種において免疫チェックポイント阻害剤治療の効果予測バイオマーカーとしての有用性が期待される。特記すべきことに、Meflin低発現群における免疫チェックポイント阻害剤の全奏効率は0%であった。Meflin低発現群にも免疫チェックポイント阻害剤を奏功させられるようにできるかが課題になると考えられる。

動物モデルでの検討において、薬剤によって Meflin 陽性のがん抑制性 CAF を増加させたところ、付随して CD11b をマーカーとする単球の有意な増加が認められた。さらにそのサブセットを検討したところ、CD68 陽性細胞は増加し、CD163 陽性細胞は減少する傾向が認められた。これはつまり、M1 マクロファージが増加したと考えられる。M1 マクロファージは免疫チェックポイント阻害剤治療の治療効果を増強させるといった諸家らの報告もあり、メカニズムの一つと考えられる。引き続き、詳細について検証を重ねていく。

5. 文献

- 1) Mizutani Y, et al. Meflin-Positive Cancer-Associated Fibroblasts Inhibit Pancreatic Carcinogenesis. *Cancer Res*, 2019;79(20):5367-5381.
- 2) Miyai Y, et al. Meflin-positive cancer-associated fibroblasts enhance tumor response to immune checkpoint blockade. *Life Sci Alliance*. 2022;5(6):e202101230.

6. 論文発表

(学会発表として演題投稿中)

Meflin is a good predictive biomarker for ICI in urothelial carcinoma

大脇貴之, 宮井雄基, 飯田忠, 江崎寛季, 白木之浩, 三井伸二, 榎本篤

第 81 回日本癌学会学術総会 パシフィコ横浜 2022 年 9 月