

令和3年7月29日

岡山大学

がん細胞の「環境」(腫瘍微小環境)を解明し治療に応用する

◆発表のポイント

- ・がん細胞は自分に心地いい「環境」(腫瘍微小環境)に存在し、生き残りをはかっています。
- ・免疫チェックポイント阻害剤(がん免疫療法)はその腫瘍微小環境を標的にしている治療ですが、全員に効くような完璧な治療ではありません。
- ・そこで、不均一な腫瘍微小環境を1細胞レベルで解析することで、新たな治療・概念の確立を目指しています。

■発表内容

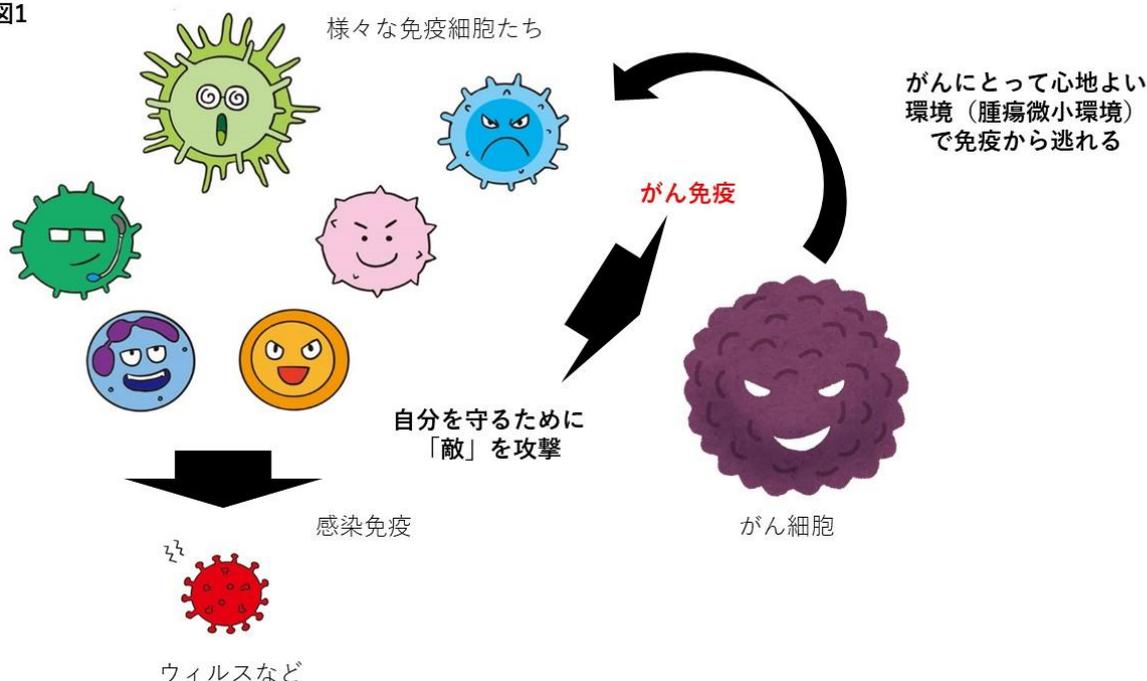
<導入>

がんは日本人の死因第1位で2人に1人はがんに罹り、3人に1人はがんで亡くなります。がん治療は手術・放射線・抗がん剤の3本柱で行われてきましたが、近年、免疫チェックポイント阻害剤が登場し、「がん免疫療法」が第4の柱として確立されました。

<背景>

免疫とはウイルスや細菌のような外来の「敵」を排除し、その攻撃から身を守るためのシステムです。人間の体の中には1日数千個ものがん細胞ができていますが、皆さんはそう簡単にはがんにならないですよね?何故なのでしょう?それは免疫系ががん細胞を「敵」として扱って排除してくれているからであろうと言われていています(図1)。この考えががん免疫です。

図1



PRESS RELEASE

図1：免疫系の役割。「敵」と認識されればウイルスなどの感染症に対して免疫系が働く場合もあれば（感染免疫）、がん細胞に働く場合もあります（がん免疫）。

ただ、がん細胞も免疫システムから排除されにくいものが、免疫から逃れられるような自分にとって心地よい「環境（腫瘍微小環境）」に生き残り、最終的に「がん」として見つかってきます（図1）。このがんにとって心地いい腫瘍微小環境を標的にしている治療の1つが「がん免疫療法」です。具体的には、がん細胞にとって心地よい、免疫が抑制されている腫瘍微小環境を、免疫が活性化したようながん細胞にとって居づらい環境にすることで、治療しています。

免疫チェックポイント阻害剤を代表とするがん免疫療法は2014年に本邦でも承認され2018年にはノーベル賞を受賞しました。一方で、ここ5年以上の臨床での経験から様々な課題が見えてきました。非常に長期に効果が持続する場合もあれば、まったく無効で副作用だけが出てしまうような場合、逆にがんが急激に悪くなってしまいうような場合もあり、そのメカニズムはあまりよくわかっていません（図2）。がん免疫は、遺伝子として非常に均一なマウスで盛んに研究されてきましたが、やはりそれが極めて不均一な我々人間という集団にすべて当てはまるわけではないようです。

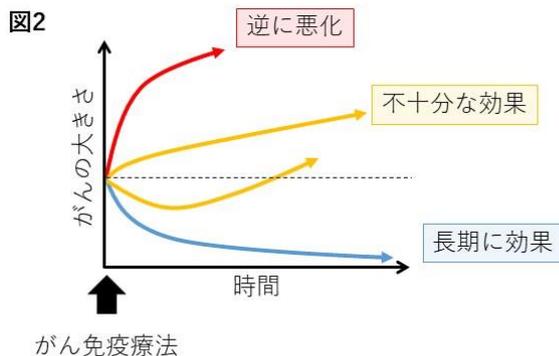


図2：がん免疫療法を受けた方の様々な経過。長期に効果が持続する場合もあれば（青）、無効もしくは一時的に効いてもすぐに大きくなる場合（黄）、逆に急激に悪くなってしまいうような場合もあり（赤）、患者さんごとによって様々です。

<研究内容、業績>

そこで、学術研究院医歯薬学域の富樫庸介教授は、均一なマウスといった実験系だけではなく、実際の患者さん由来の腫瘍組織を解析することにも重点を置いてきました（トランスレーショナルリサーチ; TR/リバーズ TR; rTR）。特にがん細胞にとって心地いい腫瘍微小環境を解明することが、がん免疫の本質を解明するためには重要と考えています。腫瘍微小環境には免疫にかかわる様々な免疫細胞に加えて、血管を形成する細胞や、線維芽細胞という細胞なども含まれるため、非常に不均一です。「ゲノム医療」としてがんの遺伝子解析は「医療」に応用されつつありますが、残念ながら単純な遺伝子解析だけではそのような不均一性は解決できません。そこで富樫教授は腫瘍微小環境を1細胞レベルで解析することで、その本態を明らかにしようとしています。今まで、富樫教授は血液中に数%しか存在しないような免疫細胞が腫瘍微小環境では数十%存在し、がん免疫療法の効果や、それによる急激な悪化に関わることを明らかにしました（文献 1-3）。またがん細胞の遺伝

PRESS RELEASE

子異常と腫瘍微小環境の免疫状態の関係性もいくつか明らかにしています（文献4,5）。これらはいずれも1細胞レベルで解析しないとわからないような成果です。

<展望>

1細胞レベルで網羅的な遺伝子解析も行える時代になり、JSPS, AMED, JST 等の支援のもとで現在精力的に取り組んでいます（文献6）。また、独自の解析方法の開発も行っています。今まではまったく注目されていなかった分子の免疫細胞での重要性や、腫瘍微小環境に思いもよらない異常が存在していることも見出し、現在細胞やマウスの実験でその詳細な機能などを明らかにしているところです（未発表データ）。

「ゲノム医療」が医療に導入され、がん細胞のゲノム異常に基づいたような「個別化医療」というものが実現しつつありますが、さらに次のステップで腫瘍微小環境の解析にも基づく究極の「個別化医療」を実現したいと考えています（図3）。

図3

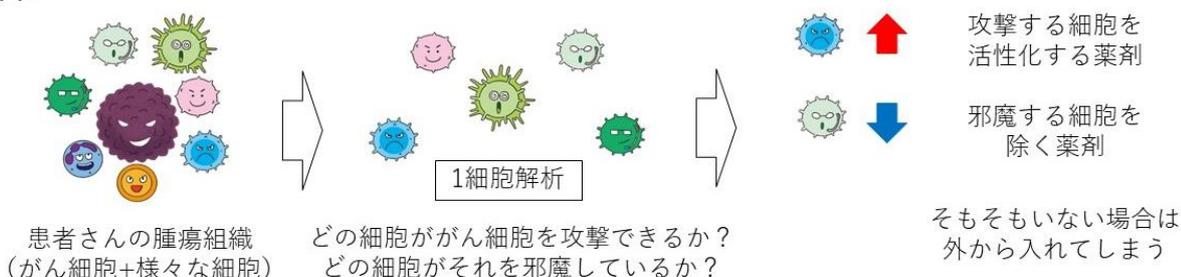


図3：免疫療法の個別化医療。

<略歴>

1982年生まれ。2006年京都大学医学部卒、呼吸器内科医として勤務後、2015年近畿大学大学院医学研究科で医学博士取得（西尾和人教授）。2021年4月より本学着任。呼吸器内科学、腫瘍免疫、腫瘍生物学、ゲノム生物学、TR/rTRが専門。ヒトの病気の真実を解明するためにはヒトを解析することが一番近道だと考え、細胞やマウスで行う研究に加えて、臨床との懸け橋になれるような患者さん検体を用いたTR/rTRも目指しています。

文献 1. Togashi Y, Shitara K, Nishikawa H. Treg cells in cancer immunosuppression - Implications for anticancer therapy. **Nat Rev Clin Oncol** 16: 356-371, 2019.

文献 2. Kamada T, Togashi Y (equally contribution), Tay C, Ha D, Sasaki A, Nakamura Y, Sato E, Fukuoka S, Tada Y, Tanaka A, Kawazoe A, Kinoshita T, Shitara K, Sakaguchi S, Nishikawa H. PD-1⁺ regulatory T cells are activated by PD-1 blockade and contribute to hyperprogression of cancer. **Proc Natl Acad Sci USA** 116: 9999-1009, 2019.

文献3. Kumagai S, Togashi Y (equally contribution), Kamada T, Sugiyama E, Nishinakamura H, Takeuchi Y, Kochin V, Itahashi K, Maeda Y, Matsui S, Shibahara T, Yamashita Y, Irie T, Tsuge A, Fukuoka S, Kawazoe A,

PRESS RELEASE

Udagawa H, Kirita K, Aokage K, Ishii G, Kuwata T, Nakama K, Kawazu M, Ueno T, Yamazaki N, Goto K, Tsuboi M, Mano H, Doi T, Shitara K and Nishikawa H. The PD-1 expression balance between effector and regulatory T cells predicts the clinical efficacy of PD-1 blockade therapies. **Nat Immunol** 21: 1346-1358, 2020.

文献4. Sugiyama E, Togashi Y (equally contribution), Takeuchi Y, Shinya S, Tada Y, Kataoka K, Tane K, Sato E, Ishii G, Goto K, Shintani Y, Okumura M, Tsuboi M, Nishikawa H. Blockade of EGFR improves responsiveness to PD-1 blockade in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. **Sci Immunol**. 5: eaav3937, 2020.

文献5. Kumagai S, Togashi Y (corresponding author), Sakai S, Kawazoe A, Kawazu M, Ueno T, Sato E, Kuwata K, Kinoshita T, Yamamoto M, Nomura S, Tsukamoto T, Mano H, Shitara K, Nishikawa H. An oncogenic alteration creates a microenvironment that promotes tumor progression by conferring a metabolic advantage to regulatory T cells. **Immunity** 53: 187-203, 2020.

文献6. Kashima Y, Togashi Y (equally contribution), Fukuoka S, Kamada T, Irie T, Suzuki A, Nakamura Y, Shitara K, Minamide T, Yoshida T, Taoka N, Kawase T, Wada T, Inaki K, Chihara M, Ebisuno Y, Tsukamoto S, Fujii R, Ohashi A, Suzuki Y, Tsuchihara K, Nishikawa H, Doi T. Potentiality of multiple modalities for single-cell analyses to evaluate the tumor microenvironment in clinical specimens. **Sci Rep** 11: 341, 2021.

<お問い合わせ>

岡山大学学術研究院医歯薬学域

教授 富樫庸介

(電話番号) 086-235-7390

(FAX) 086-235-7392



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。