

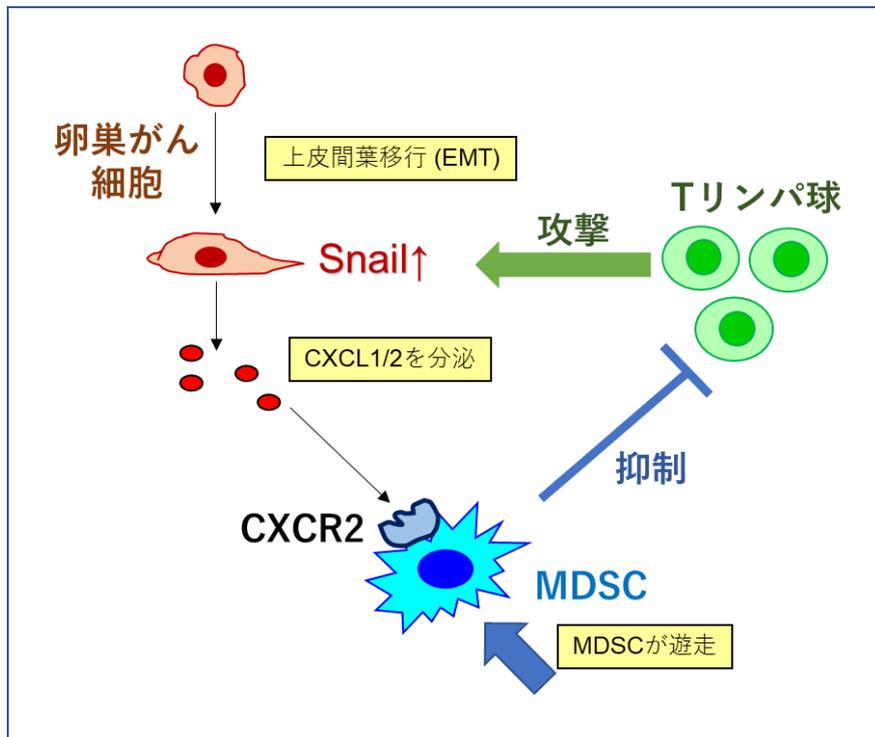
卵巣がんの免疫回避のメカニズムを解明

—ケモカイン阻害剤が有望な新規治療薬となる可能性を提示—

概要

卵巣がんは、多くが進行がんの段階で診断され、治療後再発も多い、難治性の病気です。近年、がん細胞が様々な方法で免疫細胞の攻撃を逃れながら増殖する「がん免疫逃避」と呼ばれるしくみが分かってきました。京都大学医学部附属病院産科婦人科 滝真奈 医員と京都大学大学院医学研究科 安彦郁 助教、馬場長 同准教授らの研究グループは、上皮間葉移行 (Epithelial-Mesenchymal Transition : EMT) 関連遺伝子である Snail と免疫との関係に着目しました。これまで Snail は EMT を引き起こしてがんの転移などを促進すると考えられてきましたが、本研究では、卵巣がんが Snail の発現を通して腫瘍内に骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) を誘導し、免疫から逃れているという新しい「がん免疫逃避」のしくみを初めて明らかにしました。さらに、卵巣がんが分泌するケモカインと受容体との結合を阻害する薬剤が、卵巣がんの新規免疫治療として有望である可能性も示しました。本成果は、卵巣がんの免疫逃避のしくみを解明し、新規治療の開発につながる重要な成果であり、今後の臨床応用が強く期待されます。

本研究は、2018年5月1日に国際学術誌「Nature Communications」にオンライン公開されました。



1. 背景

発表者らは、婦人科腫瘍専門医で、日常、京都大学医学部附属病院で婦人科がんの診療をしています。卵巣がんは、婦人科がんの中で最も難治性の病気です。手術や抗がん剤治療を組み合わせた治療を行います、多

くの患者が再発し、現状の治療法だけでは効果が十分ではないため、より有効な治療法の開発が強く望まれています。

近年、がん細胞が様々な方法で免疫細胞の攻撃から逃れながら増殖していくことがわかってきました。このしくみを「がん免疫逃避」といいます。京都大学大学院医学研究科婦人科学産科学では、10年以上にわたって、卵巣がんの免疫逃避について研究を行ってきました。がん免疫薬「オプジーボ」で有名になったPD-1/PD-L1経路もその一つです（安彦、万代ら、2013 Clin Can Res、濱西、万代ら、2015 JCO）。最近では、骨髄由来免疫抑制細胞（MDSC）という細胞が、卵巣がんに対する免疫の攻撃を抑えることを報告しました（堀川、安彦ら、2017 Clin Can Res）。

2. 研究手法・成果

本研究では、上皮間葉移行（Epithelial-Mesenchymal Transition : EMT）関連遺伝子群が高レベルで発現しているタイプの卵巣がんの予後は特に不良であることから、EMT関連遺伝子であるSnailに着目し、その免疫への影響を調べました。手術で採られた卵巣がん組織を免疫染色したところ、Snailというたんぱく質が多く発現している患者の全生存率は低くなっていました。（図1）

マウス卵巣がんモデルで、Snailの発現を低下させると、がんの増殖が遅くなりますが、免疫不全のマウスのモデルでは、Snail発現によるがんの増殖速度に差がないことがわかりました。これは、これまで、EMTに関連する遺伝子として知られていたSnailに未知の免疫に関わる機能があることを意味していました。

次にSnailの発現が低下している細胞株の遺伝子発現をマイクロアレイで網羅的に解析したところ、Snailの発現低下に伴い、ケモカイン受容体CXCR2（C-X-C motif receptor 2）のリガンドの発現が低下していることを発見しました。CXCR2はMDSC表面に発現し、CXCR2リガンドが働きかけることでMDSCの移動を誘導することが報告されています。CXCR2リガンドの代表的なものとしてCXCL1やCXCL2というケモカインがあり、ヒト卵巣がん細胞株およびマウス腫瘍でもSnail発現の低下によりこれらのケモカインが低下していました。

詳細な分子化学的な検討により、SnailはCXCL1やCXCL2の発現を直接、または転写因子NF-κBを介して、誘導することがわかりました。試験管内で実験したところ、CXCL1やCXCL2は、MDSCの遊走を誘導しました。これは、Snailにこれらのケモカインを誘導する働きがあることを初めて示した結果で、卵巣がんがSnailの発現を通して免疫から逃れている仕組みの一つであると考えられました。

そこで、CXCR2阻害剤を卵巣がんモデルマウスに投与したところ、腫瘍内に入ってくるMDSCの数は減少し、腫瘍の増殖が抑制され、治療効果を認めました。

最後に、卵巣がん患者の血清中のCXCL1およびCXCL2と、腫瘍内でのMDSCやSnailの発現との関連を検討したところ、卵巣がん患者では健常者と比べて血清中のCXCL1およびCXCL2が高い値を示しました。また、CXCL1およびCXCL2の値が高い卵巣がん患者の全生存期間は短いこともわかりました。さらに、免疫染色で検討したところ、腫瘍内のMDSCの数およびSnailの発現と血清中のCXCL1の値に相関が確認されました。この結果は、ヒトの卵巣がんにおいても、マウスモデルと同様のSnail-CXCL1/2-MDSC誘導による免疫逃避のしくみが存在することを意味しています。

以上の研究成果により、Snailの発現が高い卵巣がんは、CXCL1およびCXCL2を分泌し、MDSCに発現

している CXCR2 を介して腫瘍内に MDSC を誘導し、抗腫瘍免疫を抑制している仕組みが明らかになりました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究によって、①卵巣がん患者の血液を調べることで、がんの免疫逃避の状態や予後を推測することができ、そのマーカーとして CXCL1、CXCL2 が有望である、②CXCL1、CXCL2 と CXCR2 の結合を阻害する薬剤が卵巣がんの新規免疫治療として有望である、という二つのことが示唆されました。CXCR 阻害薬は、気管支喘息や慢性肺疾患の治療薬として臨床試験を含めた開発がすすめられています。本成果によって卵巣がんの治療にも有効である可能性が示され、臨床への応用が強く期待されます。その際、実際の卵巣がん患者に治療効果が認められるか否か、臨床試験を経て慎重に判断していきたいと考えています。

4. 研究プロジェクトについて

研究資金：文部科学省科学研究費(No. 15K20140).

共同研究機関：本研究成果は、「京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンター DSK プロジェクト」との共同研究を通して得られました。

<用語解説>

上皮間葉移行：上皮細胞が、細胞極性や周囲の細胞との接着能を失い、間葉系細胞に形態を変化させるプロセス。発生やがんの浸潤、転移において重要な役割を果たしていると考えられる。

免疫染色：抗体を用いて、組織標本内の抗原（タンパク質）を検出する組織学的方法。

マイクロアレイ：数千から数万種類の遺伝子の発現パターンを短時間に網羅的に測定する方法。

リガンド：特定の受容体に特異的に結合する物質。

ケモカイン：細胞が産生する生理活性タンパク質サイトカインの一種で、とくに白血球などを移動させ、炎症などの免疫反応を起こす。

NF- κ B：転写因子として働くタンパク質複合体の一種。活性化されると、さまざまな遺伝子の転写を誘導する。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Snail promotes ovarian cancer progression by recruiting myeloid-derived suppressor cells via CXCR2 ligand upregulation

著者：Mana Taki, Kaoru Abiko, Tsukasa Baba, Junzo Hamanishi, Ken Yamaguchi, Ryusuke Murakami, Koji Yamanoi, Naoki Horikawa, Yuko Hosoe, Eijiro Nakamura, Aiko Sugiyama, Masaki Mandai, Ikuo Konishi, Noriomi Matsumura

掲載誌：Nature Communications DOI：10.1038/s41467-018-03966-7

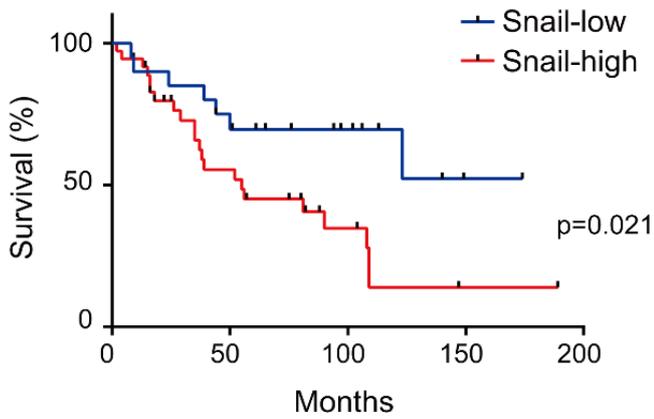


図 1. 卵巣がん組織の Snail の発現が高いと全生存率が低い。

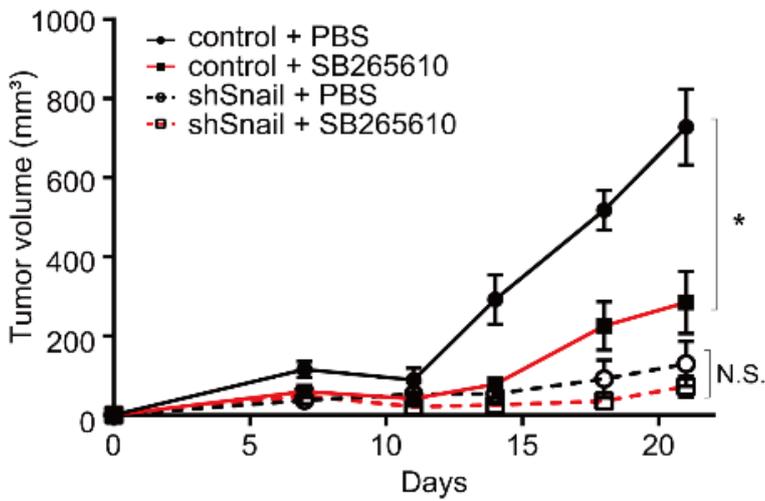


図 2. CXCR2 阻害剤(SB265610)が腫瘍が大きくなるのを抑制する。

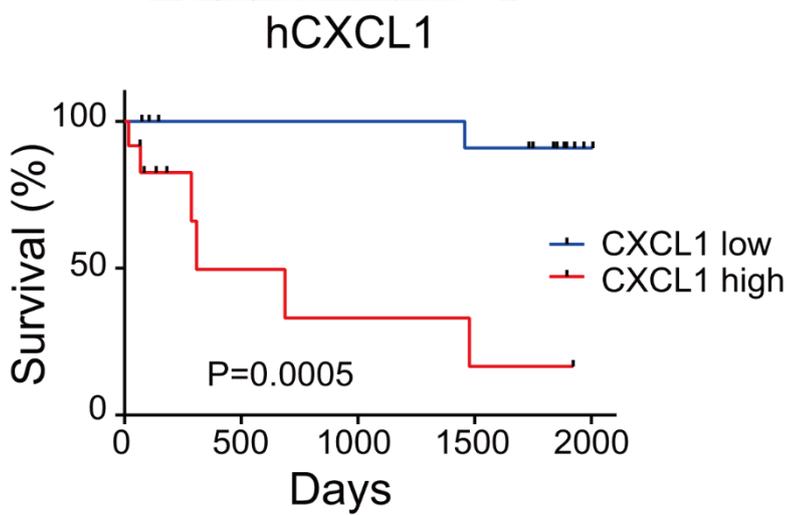


図 3. 患者血清中の CXCL1 が多いと全生存期間は短縮する。