

令和4年12月22日

熊本大学  
科学技術振興機構 (JST)

## 高度線維化を伴う難治がんに対する免疫チェック ポイント阻害剤の効果を高める治療標的を解明

-ストローム・リプログラミングによるがん治療開発に向けて-

### (ポイント)

- がん関連線維芽細胞(CAFs)※<sup>1</sup>における血小板由来増殖因子(PDGF) - PDGF 受容体(PDGFR)シグナル※<sup>2</sup>活性化による線維化腫瘍では免疫細胞の腫瘍内浸潤が少なくなり、免疫チェックポイント阻害剤※<sup>3</sup>の効果が弱まるcold tumorが形成されることが分かりました。
- PDGFR阻害剤によって、活性化したCAFを正常化すること(ストローム・リプログラミング)により、腫瘍内への免疫細胞浸潤を回復し、免疫チェックポイント阻害剤の効果が高まるhot tumorへとがん微小環境を改善させることを明らかにしました。
- PDGFR阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の併用療法により、スキルス胃がん・膵臓がんのような高度線維化を呈する難治がんに対する高い治療効果が期待できます。

### (概要説明)

熊本大学 国際先端医学研究機構(IRCMS)消化器がん生物学(研究責任者: 石本崇胤特任准教授)の秋山貴彦研究員、安田忠仁研究員、内原智幸研究員、大学院生命科学研究部消化器外科学の馬場秀夫教授らの研究グループは、国立がん研究センター、慶應義塾大学、藤田医科大学、京都大学、シンガポール国立大学との多施設共同研究により、胃がんでは血小板由来増殖因子(PDGF) - PDGF 受容体(PDGFR)シグナル(以下、PDGF - PDGFRシグナル)による高度な線維化が起こり、免疫チェックポイント阻害剤の効果が弱まることを明らかにしました。さらに、PDGFR阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の併用療法は、悪性度の高いスキルス胃がん・膵臓がんのような線維化腫瘍に対して、より高い抗腫瘍効果を発揮することが分かりました。

本研究の成果は、米国学術誌「Cancer Research」(オンライン版)に2022

年12月22日に公開されました。

なお本研究の一部は、JST 創発的研究支援事業(FOREST)の研究課題「シングルセル・マルチオミックス解析による線維化シグナルネットワークの全貌解明」(研究代表者:石本崇胤 JPMJFR200H)の一環として行われました。そのほか本研究は下記研究支援を受けて実施したものです。

- イーライリリー株式会社
- 内藤記念科学振興財団
- 新日本先進医療研究財団
- 日本学術振興会 科学研究費助成事業 (20H03531, 21K19535, 21KK015320K07690, 20K08985, 21K16384)

## (説明)

### [背景]

消化器がんの中でも、スキルス胃がん・膵臓がんのように高度な線維化を示す腫瘍は予後が非常に悪いことが知られています。進行した消化器がんにおいては抗がん剤や免疫チェックポイント阻害剤などの様々な薬剤が用いられていますが、十分な病状の改善は得られていません。がん細胞の周りにはがん微小環境とよばれる様々な細胞によって構成されています。その構成細胞の一つであるがん関連線維芽細胞(以下、CAFs)は、がんの線維化形成に深く関わり、悪性を強めることが知られています。本研究では、胃がんが高度な線維化を起こす原因としてPDGF - PDGFRシグナルに注目し、PDGFR阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の併用療法が、より高い抗腫瘍効果を発揮することが分かりました。

### [研究の内容と成果]

様々な組織におけるがんのゲノムやエピゲノム、トランスクリプトーム、変異情報などのデータを集約したデータベース「TCGA (The Cancer Genome Atlas)」と胃がん切除組織の解析において、PDGF - PDGFRシグナルが胃がん患者の予後不良と関係することが分かりました(図1)。

また、PDGFによって活性化したCAFsは、免疫チェックポイント阻害剤の効果を弱める免疫抑制性細胞を腫瘍内に集めるケモカインを分泌することを明らかにしました。さらに細胞実験における検証で、この効果はソラフェニブやレゴラフェニブといったPDGFR阻害剤によって改善されることが分かりました(図2)。

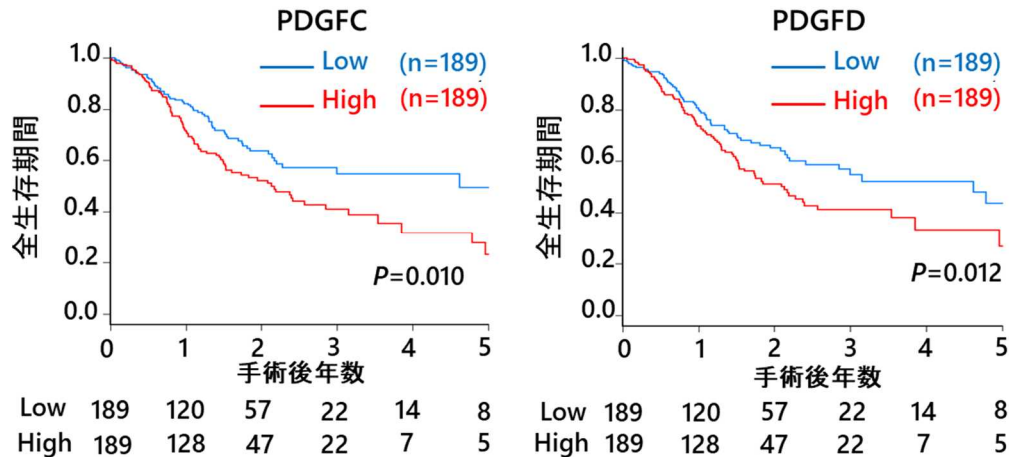
さらに、独自に作成した高度な線維化腫瘍を形成する胃がんモデルマウスでの検討の結果、PDGFR阻害剤によって、活性化したCAFsを正常化すること(ストローマル・リプログラミング)により、腫瘍内へのリンパ球浸潤を回復させ免疫微小環境を改善させることを明らかにしました(図3)。

### [展開]

この研究により、PDGFR阻害剤によって線維化腫瘍における免疫微小環境

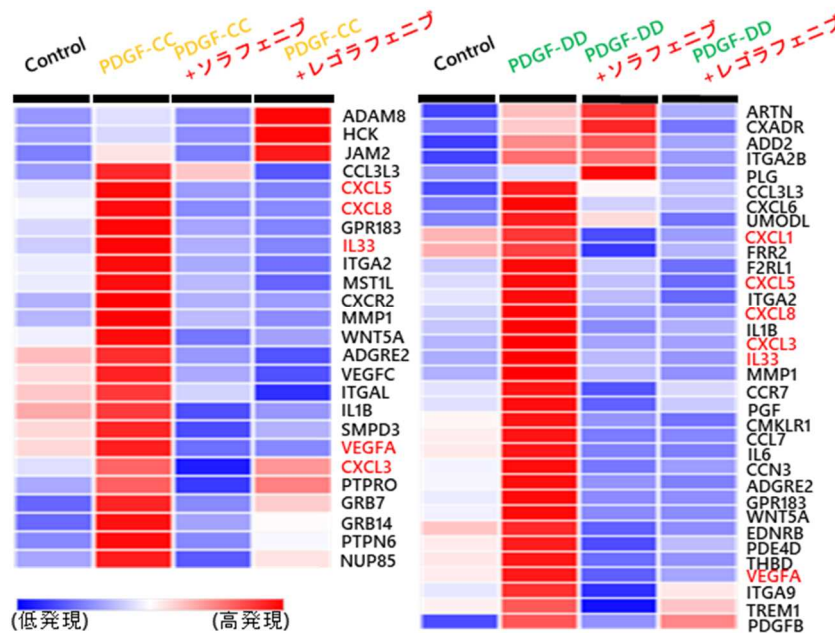
を改善する (cold tumor→hot tumor) ことで免疫細胞の再活性化および免疫チェックポイント阻害剤の効果を促進することが示されました。本研究を基盤とした今後の基礎・臨床研究の展開によって、高度線維化を伴う難治がんに対する免疫チェックポイント阻害剤とPDGFR阻害剤を用する新たな治療戦略の確立が期待されます(図4)。

図1. PDGFの発現が多い胃がんは予後が悪い



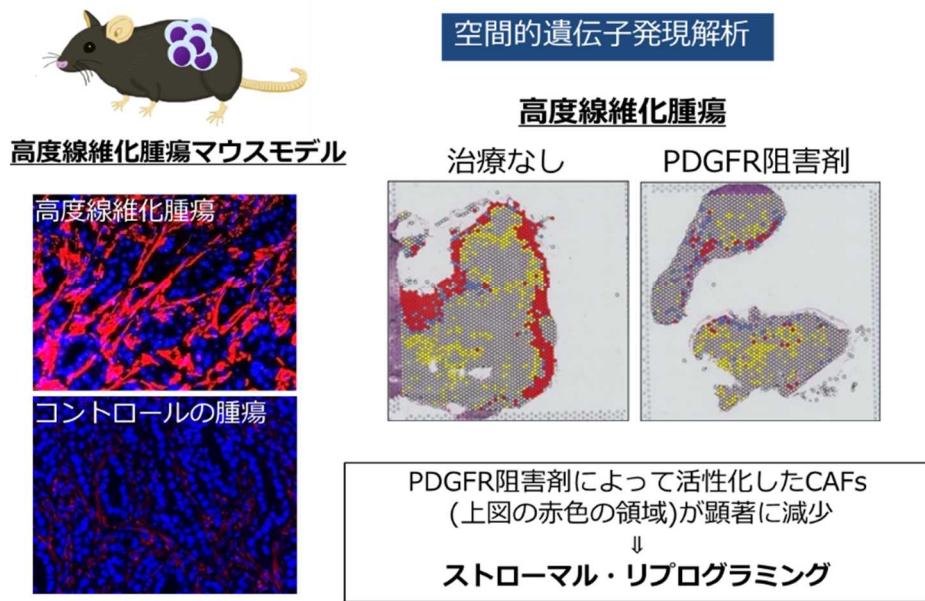
血小板由来増殖因子(PDGF)の中で PDGFC、PDGFD の発現が多い胃がん(High)では生存期間がより短い(予後が悪い)という結果でした。

図2. PDGFR 阻害剤は活性化 CAFs のケモカイン分泌を抑える



血小板由来増殖因子(PDGF-CC や-DD)は CAFs において免疫抑制性細胞を腫瘍内に集めるケモカイン(右列赤文字)を含む多くの分泌タンパク質の発現を上昇させます。ソラフェニブやレゴラフェニブといった PDGFR 阻害剤はこれらの発現を強く抑えます。

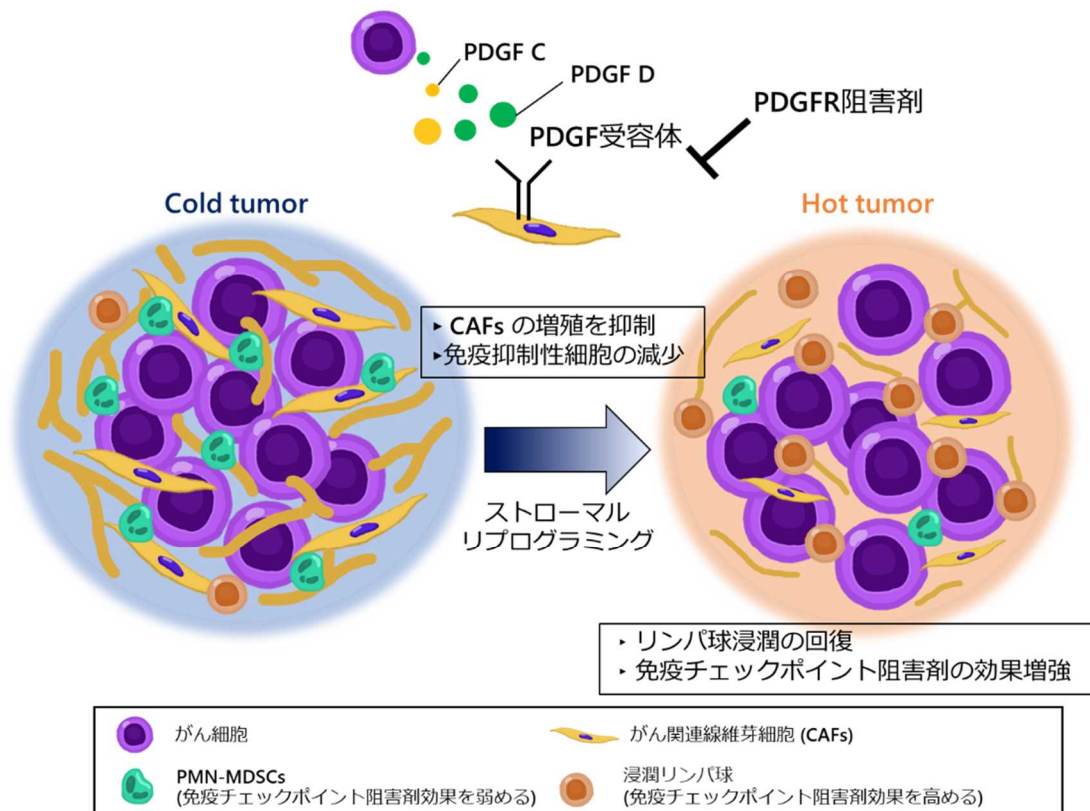
図 3. 高度線維化腫瘍マウスモデルにおける PDGFR 阻害剤効果



左図：独自に開発した高度線維化腫瘍マウスモデルの腫瘍。コントロールの腫瘍と比較して赤色で示される線維芽細胞の量が多く、高度な線維化を起こしていることが分かります。

右図：高度線維化腫瘍における空間的遺伝子発現解析の結果、PDGFR 阻害剤によって活性化した CAFs が著しく減少（ストローマ・リプログラミング）が起こっていることが分かりました。

図 4. PDGFR 阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤併用療法の効果



## [用語解説]

※1 がん関連線維芽細胞(Cancer Associated Fibroblasts: CAFs)がん微小環境（がん細胞の周りの組織）を構成する線維芽細胞（がん微小環境を構成する線維を産生する細胞）であり、がん細胞の悪性化に関わるさまざまな因子を分泌することが知られています。

## ※2 血小板由来増殖因子(PDGF) - PDGF 受容体(PDGFR)シグナル

血小板由来増殖因子（PDGF）は血管平滑筋細胞や線維芽細胞の増殖因子として知られています。PDGF 受容体（PDGFR）は線維芽細胞などの間質細胞に発現しており、PDGF が作用することで、がんの進行・進展といった影響を及ぼします。

## ※3 免疫チェックポイント阻害剤

私たちは本来免疫細胞によって発生したがん細胞を排除しています。しかし、がん細胞は免疫細胞にある免疫チェックポイント分子を利用し、攻撃を回避・増殖することができます。免疫チェックポイント阻害剤はこのがん細胞の働きを抑制することで免疫細胞の力を保つ働きがあります。

## （論文情報）

論文名 : Stromal reprogramming through dual PDGFR $\alpha$ / $\beta$  blockade boosts the efficacy of anti-PD-1 immunotherapy in fibrotic tumors

著者 : Takahiko Akiyama, Tadahito Yasuda, Tomoyuki Uchihara, Noriko Yasuda-Yoshihara, Benjy J.Y. Tan, Atsuko Yonemura, Takashi Semba, Juntaro Yamasaki, Yoshihiro Komohara, Koji Ohnishi, Feng Wei, Lingfeng Fu, Jun Zhang, Fumimasa Kitamura, Kohei Yamashita, Kojiro Eto, Shiro Iwagami, Hirotake Tsukamoto, Terumasa Umemoto, Mari Masuda, Osamu Nagano, Yorifumi Satou, Hideyuki Saya, Patrick Tan, Hideo Baba, Takatsugu Ishimoto

掲載誌 : Cancer Research

doi: 10.1158/0008-5472.CAN-22-1890

**【お問い合わせ先】**

（研究に関すること）

熊本大学国際先端医学研究機構

担当：石本崇胤（特任准教授）

Tel：096-373-6847

e-mail：taka1516[at]kumamoto-u.ac.jp

（JST 事業に関すること）

科学技術振興機構

戦略研究推進部創発的研究支援事業推進室

担当：中神雄一

Tel：03-5214-7276

e-mail：souhatsu-inquiry[at]jst.go.jp

（報道に関すること）

熊本大学総務部総務課広報戦略室

Tel：096-342-3271

e-mail：sos-koho[at]jimukumamoto-u.ac.jp

科学技術振興機構広報課

Tel：03-5214-8404

e-mail：jstkoho[at]jst.go.jp