

血管新生阻害薬による抗腫瘍免疫応答の増強に関わる 腫瘍内の新たな細胞クラスターの発見

（報道概要）

徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器・膠原病内科学分野の三橋惇志特任助教、西岡安彦教授らの研究チームは、免疫チェックポイント阻害薬に血管新生阻害薬を併用した際に見られる抗腫瘍免疫応答の増強効果に関わる新たな腫瘍浸潤細胞として線維細胞（fibrocyte）クラスターを発見し、抗腫瘍免疫応答を増強するメカニズムを明らかにしました。非臨床研究の一部は中外製薬株式会社との共同研究にて実施されました。この研究成果は、3月3日付けで米国科学誌 Cell Reports のオンライン版に掲載されました。

【背景】

近年、抗 PD-1/PD-L1^{※1}抗体に代表される免疫チェックポイント阻害薬^{※2}が臨床現場に導入され、がん薬物療法は大きく進歩するとともに、抗 PD-1/PD-L1 抗体と抗がん剤や分子標的治療薬を併用する複合がん免疫療法^{※3}の開発が進んでいます。その中でも抗血管内皮増殖因子（VEGF）^{※4}抗体などの血管新生阻害薬^{※5}との併用は、肺がんを始めとする一部の固形がんにおいて臨床現場で承認されるなど、最も期待される複合がん免疫療法です。しかしながら、血管新生阻害薬が抗 PD-1/PD-L1 抗体によって惹起される抗腫瘍免疫応答を増強するメカニズムは十分に解明されていませんでした。

【研究の成果】

徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器・膠原病内科学分野の三橋惇志特任助教、西岡安彦教授らの研究チームは、中外製薬株式会社との共同研究において、肺がんおよび悪性胸膜中皮腫のマウスモデルに抗 PD-1/PD-L1 抗体と抗 VEGF 抗体との併用治療を行い、腫瘍内に浸潤する骨髄由来細胞のシングルセル解析を用いて抗 VEGF 抗体が免疫反応を増強するメカニズムについて検討しました。その結果、抗 VEGF 抗体治療によって腫瘍内に増加する新たな細胞クラスターとして線維細胞クラスターを同定するとともに、遺伝子発現解析を用いて確立したフローサイトメトリーによるソーティング法を用いて腫瘍内線維細胞を生細胞として分離することに成功しました。これらの線維細胞は、既存のマクロファージクラスターとは明らかに異なる遺伝子発現パターンを示し、*in vitro*の解析から CD8 陽性 T 細胞に対する高い増殖刺激活性を示しました。また、この活性は抗 PD-L1 抗体により増強しましたが、マクロファージでは増強を認めませんでした。

抗 PD-1/PD-L1 抗体投与に線維細胞の腫瘍内投与を併用すると抗腫瘍効果が増強

しましたが、CD86 遺伝子欠損線維細胞ではこの効果を認めず、線維細胞の抗腫瘍免疫応答増強作用は CD86 依存性であることが確認されました。

さらに線維細胞から（筋）線維芽細胞への分化を阻害し、結果的に腫瘍内線維細胞を増加させる薬剤候補として同定した TGF- β 受容体阻害薬の併用により、抗腫瘍効果がさらに増強することを見出しました。

また肺がん患者の腫瘍組織を用いたシングルセル解析においても、マウスモデルと同様の線維細胞クラスターを同定しました。

以上の結果は、抗 PD-1/PD-L1 抗体治療に血管新生阻害薬を併用することにより、腫瘍内の線維細胞が増加し CD8 陽性 T 細胞を活性化することを介して抗腫瘍効果が増強するという新たなメカニズムを示すとともに、線維細胞の腫瘍内集積および分化の調節による新たな複合がん免疫療法の開発に繋がることが期待されます。

【謝辞】

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業 基盤研究（B）（研究代表者 西岡安彦 16H05309、19H03668、22H03079）および若手研究（B）（研究代表者 三橋惇志 19K16746）、中外製薬株式会社からの共同研究費 などの支援を一部受けて実施されました。

掲載誌名： Cell Reports

論文題目： Identification of fibrocyte cluster in tumors reveals the role in antitumor immunity by PD-L1 blockade

論文著者： Atsushi Mitsuhashi, Kazuya Koyama, Hirokazu Ogino, Tania Afroj, Na Thi Nguyen, Hiroto Yoneda, Kenji Otsuka, Masamichi Sugimoto, Osamu Kondoh, Hiroshi Nokihara, Masaki Hanibuchi, Hiromitsu Takizawa, Tsutomu Shinohara, and Yasuhiko Nishioka

DOI 番号： 10.1016/j.celrep.2023.112162

【用語説明】

1. PD-1/PD-L1

PD-1 (programmed cell death 1) は、リンパ球である T 細胞の細胞死と関連して発見された分子ですが、がん細胞などが発現する PD-L1 と結合することにより T 細胞の機能を抑制する作用を有しています。そのため PD-1/PD-L1 経路は、がんによる免疫抑制メカニズムの中心的な役割を担っていると考えられています。

2. 免疫チェックポイント阻害薬

PD-1 や PD-L1 のようにリンパ球の機能を抑制する分子を免疫チェックポイント分子と呼び、その作用を阻害する薬剤を免疫チェックポイント阻害薬と呼びます。抗 PD-1 抗体や抗 PD-L1 抗体は代表的な免疫チェックポイント阻害薬です。

3. 複合がん免疫療法

免疫チェックポイント阻害薬などの一つの免疫療法に他の治療薬を組み合わせたがん免疫療法のことです。

4. 血管内皮増殖因子（VEGF）

血管内皮細胞に作用し血管新生を促すたんぱく質のことです。がんの血管新生においても中心的な役割を担っています。

5. 血管新生阻害薬

がん細胞は非常に増殖が活発で、大量の栄養や酸素を必要とするため、それらを運んでくる血管を新たに作りながら増殖しています。そこでがん治療薬として血管の新生を阻害する薬剤が開発され血管新生阻害薬と呼ばれています。

【問い合わせ先】

＜研究内容に関すること＞

徳島大学大学院医歯薬研究部 呼吸器・膠原病内科分野
教授 西岡安彦

Tel: 088-633-7127

E-mail: yasuhiko@tokushima-u.ac.jp

＜報道に関すること＞

徳島大学蔵本事務部医学部総務課総務係

Tel: 088-633-9116

E-mail: isysoumu1k@tokushima-u.ac.jp