

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18125

研究課題名（和文）腎細胞癌における不均一なAXL発現と腫瘍免疫微小環境の統合的理解

研究課題名（英文）An integrated understanding of heterogeneity of AXL expression and tumor immune microenvironment in renal cell carcinoma

研究代表者

箱崎 恭平（Hakozaki, Kyohei）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・訪問研究員

研究者番号：70813426

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：193例の腎細胞癌におけるAXL/GAS6の発現強度でスコア化（AXL/GAS6 score）し、3群（low～int.～high）に分けた。淡明細胞型原発巣では、high群はlow群と比し有意に予後不良であった。淡明細胞型原発巣・転移巣ともに、AXL/GAS6 score上昇に併せて癌代謝の関連因子も発現上昇を認めた。AXL/GAS6 scoreは臓器・サブタイプ特異的な変化を認め、肺転移・papillaryでは低く、sarcomatoid・転座型・集合管癌では高い傾向を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腎細胞癌において、AXL/GAS6 axisは、発がん、転移、がん微小環境、がん免疫に関与し、腫瘍形成に重要な役割を果たす可能性が示唆されているが、臨床的な検討は不十分であった。本研究で新たに定義したAXL/GAS6 scoreは、AXL/GAS6発現の不均一性を克服する、臨床に即した、新しい予後予測因子として有用であった。また、AXL/GAS6 scoreは、転移部位・サブタイプ特異性を認め、scoreが高い群では、抑制的な免疫微小環境が形成されることが新たに分かり、本研究の結果は、臨床における転移性腎細胞癌の薬剤選択において、有用な基礎的データとなると考える。

研究成果の概要（英文）：The study included 193 RCC surgically treated specimens, we have derived a new scoring system as named the AXL/GAS6 score. High AXL/GAS6 score was one of the independent risk factor of overall mortality. Lung metastases and papillary RCC exhibited low AXL/GAS6 score, whereas metastases in the bone and sarcomatoid components tended to have higher AXL/GAS6 score than primary ccRCC. And examination the association between the AXL/GAS6 score and the tumor immune microenvironment revealed that high levels of inhibitory tumor metabolism are maintained in cancer cells according to the AXL/GAS6 axis.

研究分野：泌尿器科癌

キーワード：AXL GAS6 腎細胞癌 腫瘍免疫微小環境 カボザンチニブ シングルセルカウント

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

転移性腎癌に対する治療戦略は、2008年のSorafenib・Sunitinibにはじまる分子標的治療薬の登場により、この10年間で大きなパラダイムシフトが生じた。さらに、2016年にはNivolumabに代表される新たな免疫療法も登場した。しかしながら、免疫チェックポイント阻害剤の効果は未だ10-30%と限定的で、十分な治療成績とは言い難い。免疫チェックポイント阻害剤への抵抗性は、免疫応答の制限がその一因であるが、それは腫瘍微小環境において反応性T細胞が欠損することによってもたらされる。

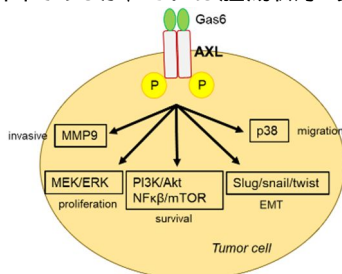


Fig.1 AXL活性化を介したシグナル経路

在的なメディエーターとして識別され、癌免疫療法の抵抗性に大きく関与することが示唆されるようになった (Fig.2)。また、PD-1療法耐性腫瘍のゲノム及びトランスクリプトームプロファイルの研究では、AXL転写レベルがPD-1免疫療法に対する治療効果と有意に相関することが報告された(Hugo W et al. Cell

2016)。従って免疫チェックポイント阻害剤が治療の新機軸と成りつつある転移性・切除不能腎がんでは、学術的「問い」として、AXL発現が腫瘍免疫微小環境に影響を与え、更に癌免疫療法の中核を成すPD-1療法への抵抗性にも関与している可能性があると考え、この疑問が転移性・切除不能腎がんを克服するCabozantinibの適正使用や最適な免疫チェックポイント阻害薬併用の鍵となると考えた。

2. 研究の目的

これまでも腎細胞癌の基礎研究において、AXL/GAS6 axisは、発がん、転移、がん微小環境、がん免疫に関与し、腫瘍形成に重要な役割を果たす可能性が示唆されていたが、臨床的な観点からは十分な検討がされているとはいえない状況であった。そこで、我々は、腎細胞癌におけるAXL、GAS6発現と予後・がん免疫微小環境との関連について、より明らかにすべく研究・検討した。

3. 研究の方法

1999～2017年までに、慶應義塾大学病院で無作為に集積された腎細胞癌の症例193例を対象とし、3つのコホート、すなわち、

コホート1として 淡明細胞型 の 原発巣 105例

コホート2として 淡明細胞型 の 転移巣 47例

コホート3として 非淡明細胞型 の 原発巣 41例

に分類した。そして腫瘍中心部 tumor centerと腫瘍辺縁部 Invasive marginを併せ持つ組織マイクロアレイを作成し免疫染色を行った。免疫染色がAXL、GAS6に加えて、免疫関連因子22因子でも行い、自動セルカウントで陽性細胞数を計測することで各解析を行った。

今回我々は、receptor tyrosine kinaseのTAM (TYRO3/AXL/MERTK)ファミリーに属するAXLに着目した。AXLは癌細胞の細胞膜上に発現しており、vitamin K依存性蛋白であるGas-6をリガンドとする(Fig.1)。これまでも、TAMファミリーがマクロファージ及び樹状細胞の調節に重要な役割を担っているとは考えられてきたが、近年AXLは腫瘍細胞において、T細胞排除の潜

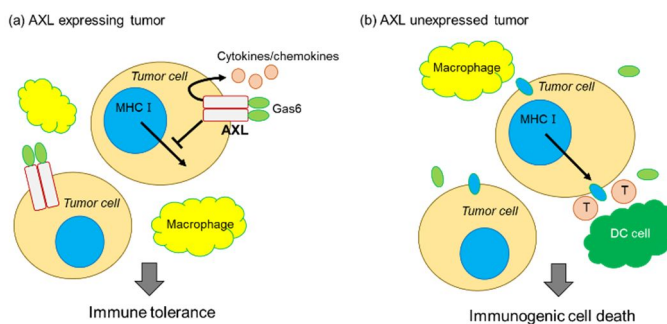


Fig.2 腫瘍細胞におけるAXLのT細胞排除のメディエーターとしての働き
(a) AXLが活性化されることで、MHC class1の発現が減少し、T細胞は排除される
(b) AXL発現が消失すると、MHC class1が発現し、T細胞が誘導される

4. 研究成果

193 例の腎細胞癌における AXL/GAS6 の発現強度でスコア化 (AXL/GAS6 score) し、3 群 (low ~ int. ~ high) に分けた。淡明細胞型原発巣では、high 群は low 群と比し有意に予後不良であった。淡明細胞型原発巣・転移巣ともに、AXL/GAS6 score 上昇に併せて癌代謝の関連因子も発現上昇を認めた。AXL/GAS6 score は臓器・サブタイプ特異的な変化を認め、肺転移・papillary では低く、sarcomatoid・転座型・集合管癌では高い傾向を認めた。

腎細胞癌において、AXL/GAS6 axis は、発がん、転移、がん微小環境、がん免疫に関与し、腫瘍形成に重要な役割を果たす可能性が示唆されているが、臨床的な検討は不十分であった。本研究で新たに定義した AXL/GAS6 score は、AXL/GAS6 発現の不均一性を克服する、臨床に即した、新しい予後予測因子として有用であった。また、AXL/GAS6 score は、転移部位・サブタイプ特異性を認め、score が高い群では、抑制的な免疫微小環境が形成されることが新たに分かり、本研究の結果は、臨床における転移性腎細胞癌の薬剤選択において、有用な基礎的データとなると考える。なお、本研究は British J Cancer に掲載された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hakozaki Kyohei, Tanaka Nobuyuki, Takamatsu Kimiharu, Takahashi Ryohei, Yasumizu Yota, Mikami Shuji, Shinojima Toshiaki, Kakimi Kazuhiro, Kamatani Takashi, Miya Fuyuki, Tsunoda Tatsuhiko, Aimon Eriko, Nishihara Hiroshi, Mizuno Ryuichi, Oya Mototsugu	4. 巻 125
2. 論文標題 Landscape of prognostic signatures and immunogenomics of the AXL/GAS6 axis in renal cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1533 ~ 1543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-021-01559-8	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 箱崎 恭平
2. 発表標題 腎細胞癌におけるAXL/GAS6発現の臨床的意義とがん免疫ゲノミクス解析
3. 学会等名 第109回 日本泌尿器科学会総会 総会賞 腎腫瘍(基礎)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kyohei Hakozaki
2. 発表標題 Uncovering Intra-tumor AXL Expression Heterogeneity and Outcomes in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Comprehensive Analysis for Primary and Metastatic lesion.
3. 学会等名 2020 American Urological Association Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------