

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02785

研究課題名（和文）がん微小環境におけるERストレスによる免疫抑制機構の解明とその制御

研究課題名（英文）Analysis of immunosuppression by ER stress in cancer microenvironments

研究代表者

谷口 智憲 (Yaguchi, Tomonori)

京都大学・医学研究科・特定講師

研究者番号：40424163

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：免疫チェックポイント阻害薬によるがん治療は、免疫抑制が耐性の原因となる。本研究では、その原因としてER(小胞体)ストレスの関与を検証した。脂肪酸飽和に關与する酵素stearoyl-CoA desaturase 1の阻害薬は、T細胞のERストレスを軽減し、T細胞を機能する事で、抗PD-1抗体の治療効果を増強した。(Kato et al. J Immunother Cancer. 2022)。さらに、老化に伴い減少する代謝物の一つが、ERストレスに關与するタンパクに結合し、そのタンパク機能を増強することを見いだした。ERストレスは老化に伴い増加し、T細胞機能が減弱する事が分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ERストレスと抗腫瘍免疫応答の關連に關して、SCD-1の關与、老化の關与が明らかとなり、ERストレスの制御で、免疫チェックポイント阻害薬(ICI)の効果を増強できることが分かった。本研究の成果は、基礎医学的なヒトがん免疫病態の解明に貢獻できるだけでなく、ICIの課題である症例選択のためのバイオマーカー開発や治療改良法の開発など、臨床医学的にも多大な貢獻ができ、波及効果が高い研究と考えられる。

研究成果の概要（英文）：Immunosuppression is the main cause of resistance to immune checkpoint inhibitors. In this study, we examined the role of endoplasmic reticulum (ER) stress in T cells in this immunosuppression. Inhibitors of stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD-1), an enzyme involved in fatty acid metabolism, reduced ER stress in T cells and enhanced the therapeutic effect of anti-PD-1 antibody through enhancing T cells function. (Kato et al. J Immunother Cancer. 2022). Furthermore, we found that a metabolite, which are reported to decrease with aging, binds to a protein involved in ER stress and enhances its function. These findings suggest that ER stress increase with aging, leading to the dysfunction of T cells.

研究分野：腫瘍免疫

キーワード：腫瘍免疫 ERストレス

1. 研究開始当初の背景

免疫チェックポイント阻害薬(ICI)は、がん細胞などが発現するPD-L1によって抑制されている抗腫瘍CD8+T細胞を再活性化することで、種々のがん種で明らかな臨床効果を示した。しかし単独療法の奏効率は20%程度であり、不応例に対する併用療法の開発と、奏効例を選別するバイオマーカーの探索が、重要な課題となっている。

これまでの研究で、研究代表者は、不応例の原因となる免疫抑制機構に脂肪酸不飽和酵素であるSCD-1(stearoyl-CoA desaturase)が関与することを見出した。さらに、そのメカニズムの一つとして、ER(小胞体)ストレスが関与し、それは加齢による影響を受けている可能性が示唆された。

2. 研究の目的

本研究では、マウスモデルを用いた実験的解析とヒト臨床検体の解析により、担癌生体の免疫細胞におけるERストレスの原因と、それが抗腫瘍免疫応答に及ぼす結果を、脂質代謝や加齢の要素を加味し解析する。そして、その知見に基づいた、ERストレスを標的としたがん免疫治療法の改良法、バイオマーカーの開発を行うことを目的とする。

3. 研究の方法

担癌マウスを用いて、SCD-1阻害薬投与を行い、腫瘍浸潤T細胞のERストレスや機能を評価する。SCD-1ノックアウトマウスを用いて、同様の評価を行う。

SCD-1が関与する脂肪酸であるパルミチン酸(C16:0)、パルミトレイン酸(C16:1)、ステアリン酸(C18:0)、オレイン酸(C18:1)の血中濃度とICIの奏効率の関連を評価する。

老齢マウスを用いて、ERストレスと加齢との関係性を評価する。

4. 研究成果

(1) 宿主のSCD-1は抗腫瘍効果を減弱させる

SCD阻害薬は、がん細胞に作用し β -catenin経路を阻害することで、転写因子ATF3を介してケモカインCCL4の発現を上昇させる作用があることを以前より見出していた(Kato et al. *J Immunother Cancer*. 10 e004616 2022)。このCCL4は樹状細胞を腫瘍内に遊走させる機能があり、結果として抗腫瘍免疫応答が増強し、SCD阻害薬と抗PD-1抗体の相乗的効果を認める(図1A)。SCD-1の宿主細胞への作用を評価するために、SCD-1ノックアウトマウスでの抗PD-1抗体の作用を評価した。その結果、野生型マウスと比べ抗PD-1抗体の効果が増強していた(図1B)。このことより、宿主細胞のSCD-1も抗腫瘍効果に抑制的に働いていることが示唆された。

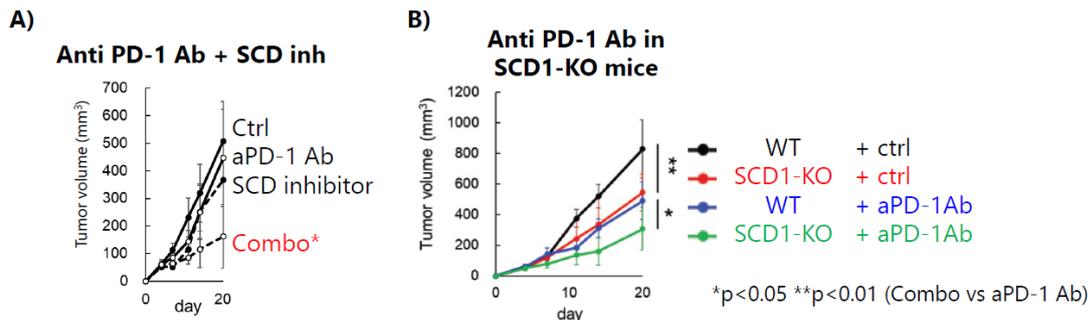


図1 SCD阻害薬やSCD-1ノックアウトマウスで抗PD-1抗体の効果が増強される。(A)野生型マウスにMC38を移植し、抗PD-1抗体とSCD阻害薬で治療した。(B)野生型マウスおよびSCD-1ノックアウトマウスにMC38を移植し、抗PD-1抗体で治療した。

(2) SCD阻害薬は腫瘍浸潤T細胞のERストレスを減弱させる

SCD阻害薬で治療時の腫瘍浸潤T細胞の性質を調べた結果、ERストレスに関する分子(Xbp1, Ddit3, Hspa5, Atf4)に変化があり、ERストレスが軽減されていることが示唆された(図2A)。また、その下流のATF3も減少し、結果としてCCL4が増加していた(図2B)。この結果より、T細胞のERストレスが減弱し、下流でCCL4が増加することで、樹状細胞の遊走を増強させ、抗腫瘍免疫応答増強に働いていることが示唆された。

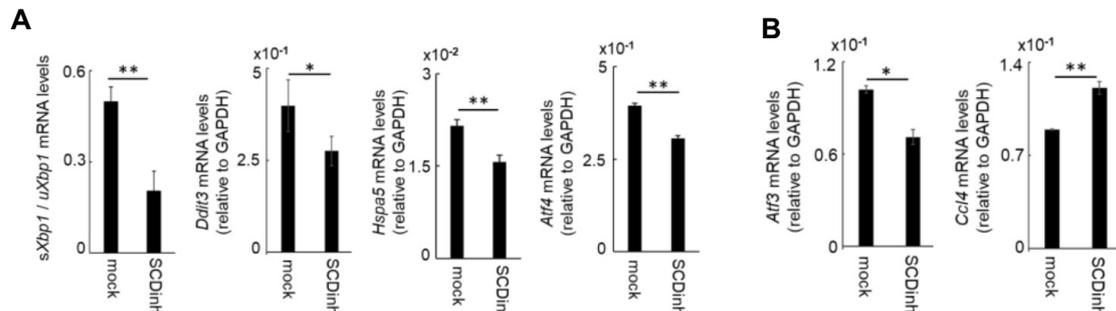


図2 SCDは、腫瘍内浸潤T細胞のERストレスを増強させる。MC38移植マウスをSCD阻害薬で治療後、腫瘍内浸潤T細胞のERストレス関連遺伝子(spliced Xbp1, unspliced Xbp1, Ddit3, Hspa5, Atf4)(A)とCCL4とその転写に関わるATF3の遺伝子発現(B)をqPCRで定量した。

(3) SCD1関連遊離脂肪酸は肺がんの抗PD-1抗体治療効果を予測するバイオマーカーである

これまでの実験でSCD活性が高いと抗PD-1抗体に不応になることが分かった。SCDはパルミチン酸をパルミトレイン酸に変換するため、パルミトレイン酸/パルミチン酸の比率がSCD活性を反映すると考えた。そこで、抗PD-1抗体治療を受けた非小細胞肺癌(NSCLC)患者の血清中のベースライン(治療前)におけるSCD1関連遊離脂肪酸を評価したところ、パルミトレイン酸/パルミチン酸の比率が低く、ベースライン時の血清パルミトレイン酸およびパルミチン酸濃度が低いほど、抗PD-1抗体治療後の無増悪生存期間(PFS)および全生存期間(OS)が良好であった(図3)。これらの結果は、SCD1によって制御される血清パルミトレイン酸とパルミチン酸が、免疫療法の予測バイオマーカーとなりうることを示している。

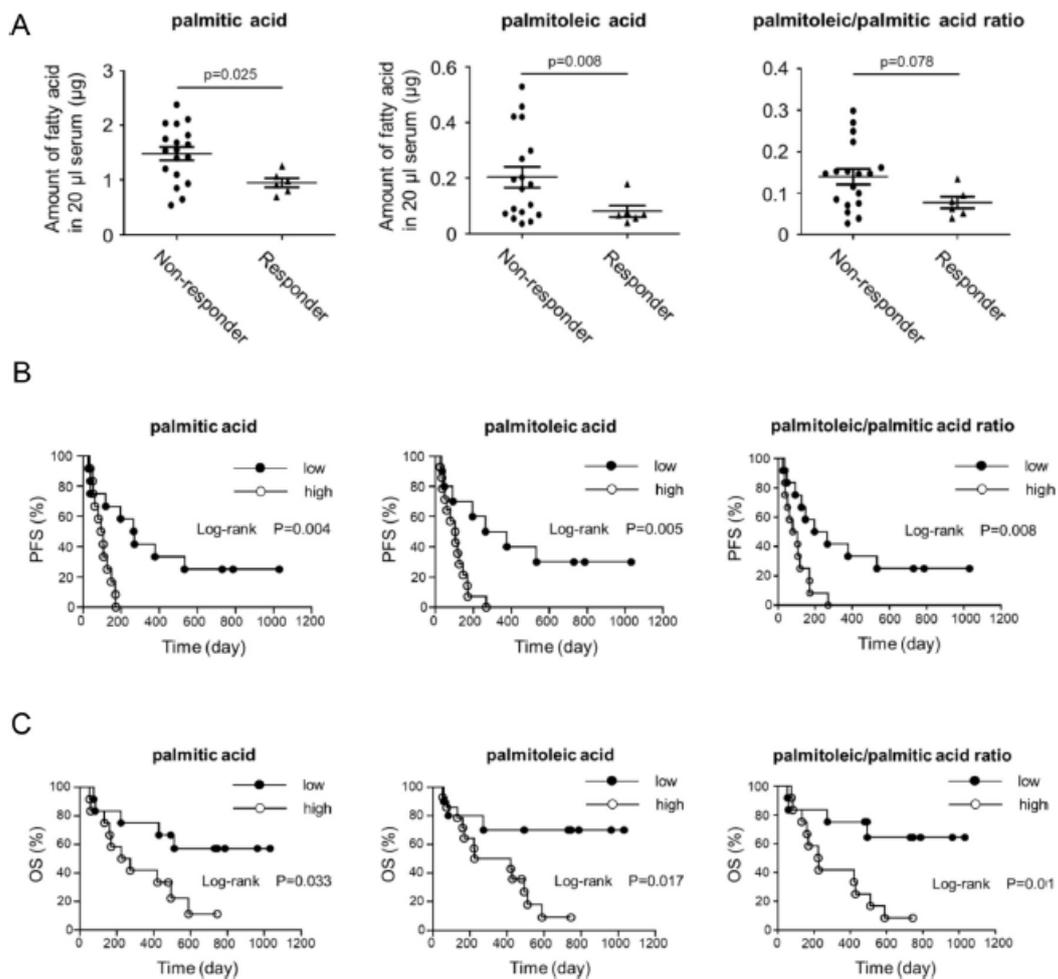


図3 SCD1関連遊離脂肪酸は肺がんの抗PD-1抗体治療効果を予測する。(A) 治療前のパルミチン酸、パルミトレイン酸の血中濃度を抗PD-1抗体の治療効果が認められた患者と認められなかった患者で比較した。(B-C)パルミチン酸、パルミトレイン酸の血中濃度とPFS(B)とOS(C)との関連を評価した。

(4) 老化に伴い腫瘍内T細胞のERストレスが増強し、T細胞機能が減弱する

最後に腫瘍内T細胞のERストレスの老化による影響を評価した。担癌マウスの腫瘍内T細胞では、老化に伴いERストレスが増大していた。老化に伴い減少する代謝物の一つが、ERストレスに関与するタンパクに結合し、そのタンパク機能及びT細胞機能を増強させることを見いだした。次に、ERストレスシグナルの下流で変動する遺伝子を解析したところ、T細胞機能に重要であると報告のある転写因子が含まれていることを見だし、この転写因子がERストレスシグナルに直接制御されていることがわかった。さらに、上記代謝物を老化マウスに投与すると、ERストレスを軽減させることが出来、ICIの効果を増強させることが出来た。以上より、ERストレスは抗腫瘍免疫応答を増強させるための治療標的になり得ること、さらにこれにより、老化による免疫抑制を克服できる可能性が示唆された。

以上より本研究で、ERストレスは抗腫瘍免疫応答を増強させるための治療標的になり得ること、さらにこれにより、老化による免疫抑制を克服できる可能性が示唆された。本研究の(1)-(3)は、Kato et al. *J Immunother Cancer*. 10 e004616 2022に報告した。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Kato Y, Yaguchi T, Kubo A, Iwata T, Morii K, Kato D, Ohta S, Satomi R, Yamamoto Y, Oyamada Y, Ouchi K, Takahashi S, Ishioka C, Matoba R, Suematsu M, Kawakami Y	4. 巻 10
2. 論文標題 Inhibition of stearyl-CoA desaturase 1 (SCD1) enhances the antitumor T cell response through regulating β -catenin signaling in cancer cells and ER stress in T cells and synergizes with anti-PD-1 antibody	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Immunother Cancer	6. 最初と最後の頁 e004616
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/jitc-2022-004616	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 3件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 谷口智恵
2. 発表標題 免疫賦活療法の功罪
3. 学会等名 第50回日本臨床免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷口智恵
2. 発表標題 Current state of mouse models and possible use of non-rodent companion animal models for cancer immunology research
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷口智恵
2. 発表標題 複合がん免疫療法の開発
3. 学会等名 第37回 日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021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
---------	---------