

令和 5 年 6 月 28 日現在

機関番号：11301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20790

研究課題名(和文) IFNA-STAT3 axisの制御と免疫治療の併用による革新的膵癌治療の開発

研究課題名(英文) Novel therapy for pancreatic cancer combined IFNA-STAT3 inhibition with imuno checkpoint blocker

研究代表者

井上 亨悦 (Inoue, Koetsu)

東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師

研究者番号：30912711

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：膵癌は腫瘍免疫が抑制された腫瘍の一つであり、免疫治療の効果が乏しいことが示されている。IFNA-STAT3 axisの制御が腫瘍免疫を活性化させ、免疫治療の効果を増大させるかどうかをマウス実験で検証した。IFNA-STAT3 を制御するために、IFNAの受容体である、IFNAR1の遮断した。IFNAR1の遮断は、免疫治療の効果を増大させ、マウスの腫瘍増殖を抑制した。次にIFNA-STAT3を制御するために、anti-IFNAR1 antibodyを用いて、マウス実験を行い、anti-IFNAR1 antibodyはICB の効果を高め、腫瘍増殖を抑制した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本実験で、免疫治療の効果が乏しい膵癌において、新たな治療の発見につながる結果が得られた。IFNAシグナル遮断が腫瘍免疫を活性化させるという概念は新しく、膵癌のみでなく、他の癌腫にも応用できる可能性がある。IFNA-STAT3の遮断はがん細胞の腫瘍増殖を抑制させる上、さらにICBの効果が上乗せできるので、治療効果が極めて高いと考えられる。今回、IFNgが腫瘍組織内で上昇していることが判明し、IFNgを介した、腫瘍免疫の賦活化が想定される。今後、メカニズムの解明を続け、臨床試験に繋げていきたいと考えている。

研究成果の概要(英文)：Pancreatic cancer is immune suppressive tumor. In this study, we evaluated if IFNA-STAT3 suppression can enhance tumor immunity with mouse model. We employed IFNAR1 inhibition to block IFNA-STAT3. We found that genetic IFNAR1 inhibition could enhance immunotherapy. Next, we employed anti-IFNAR1 antibody to regulate the IFNA-STAT3 axis. As well as genetic inhibition, anti-IFNAR1 antibody enhanced the effect of ICB. To this end, we evaluated the STAT3 activation in tumor tissue. By blocking IFNA signaling, we confirmed that STAT3 was suppressed with western blotting.

研究分野：膵癌

キーワード：膵癌 癌微小環境 腫瘍免疫

## 1. 研究開始当初の背景

申請者は米国留学中に、Interferon alpha (IFNA)-Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) axis が膵癌増殖に重要な役割を果たし、免疫不全マウス膵癌 orthotopic モデルにて、Interferon alpha receptor1 (IFNAR1)の阻害が STAT3 の不活化を介して腫瘍増殖を抑制することを明らかとした。STAT3 は腫瘍増殖に関与するのみでなく、腫瘍免疫を抑制する。膵癌では、腫瘍免疫が抑制されており、Immune checkpoint blocker (ICB)が有効ではないが、IFNA-STAT3 axis の抑制は、腫瘍免疫を賦活化し、ICB による細胞障害性 T 細胞を介した殺細胞効果を高めることが期待される。故に、ICB に IFNAR1 阻害を組み合わせることで、STAT3 抑制による直接的な抗腫瘍効果に加え、腫瘍免疫による相乗効果が期待され、極めて強力な膵癌治療法となり得る。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、IFNAR の阻害による IFNA-STAT3 axis の抑制が ICB の効果を増強するかを明らかとし、臨床応用の可能性を検証する事である。IFNAR1 knock down が IFNA-STAT3 axis を制御し、STAT3 を抑制するという概念は未だ報告されておらず、IFNAR1 の阻害と ICB の combination therapy は極めて独創性が高い。

## 3. 研究の方法

**(1)Genetic IFNAR1 inhibition が ICB の効果を増強するかを評価する。** 腫瘍免疫を評価するために、マウス由来の膵癌細胞株を用いて、IFNAR1 knock down cell を作成し、FVB/NJcl マウスの膵尾部に同種移植する(sh-control および sh-IFNAR1)。マウスを 2 群に分けて治療し、マウスの生存期間を評価する。本実験では、Anti-PD-1 (Programmed cell death 1) antibody と Anti-CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) antibody の二種類の ICB を用いる予定である(2021 年度の研究)。

**(2)Anti-IFNAR1 antibody が ICB の効果を増強するかを評価する。** 臨床応用の可否を評価するため、genetic IFNAR1 inhibition に代わり、Anti-IFNAR1 antibody を用いて、ICB との combination therapy の効果を(1)と同様の手法で評価する(2022 年度の研究)。

**(3)Anti-IFNAR1 antibody と ICB の相乗効果のメカニズム解析。** Time matched study を行い、腫瘍サンプルを採取し、Western blot 法で腫瘍内の STAT1, 3, 5 の活性を評価する。また免疫組織学的染色を用いて、腫瘍内における細胞障害性 T 細胞の分布を評価する(2022 年度の研究)。

## 4. 研究成果

膵癌は腫瘍免疫が抑制された腫瘍の一つであり、免疫治療の効果が乏しいことが示されている。今回、IFNA-STAT3 axis の制御が腫瘍免疫を活性化させ、免疫治療の効果を増大させるかどうかをマウス実験で検証した。IFNA-STAT3 を制御するために、IFNA の受容体である、IFNAR1 の遮断した。Sh-IFNAR1 を用いた Genetic inhibition および anti-IFNAR1 antibody を用いた pharmacological IFNAR1 inhibition いずれも、ICB との相乗効果を示し、腫瘍の増殖は抑制された。

これより、免疫治療の効果を増大させ、マウスの腫瘍増殖を抑制することを解明した。また、マウスの腫瘍内の STAT3 の活性をウエスタンブロッティングで見ると、IFANR1 の遮断により、STAT3 の活性化が低下していた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------