

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03534

研究課題名(和文)がん微小環境におけるがん遺伝子と脂質代謝異常による免疫抑制機構の解明とその制御

研究課題名(英文)Elucidation and control of immunosuppressive mechanisms by oncogenes and abnormal lipid metabolism in the tumor microenvironment

研究代表者

河上 裕 (Kawakami, Yutaka)

国際医療福祉大学・医学部・教授

研究者番号：50161287

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、脂肪酸代謝酵素SCD1が、がん細胞やT細胞に発現し、抗腫瘍免疫を抑制することを見出した。SCD1は、がん細胞では β -cateninシグナルも介してケモカイン産生を低下させ、樹状細胞の腫瘍浸潤とT細胞誘導を抑制し、T細胞ではERストレス亢進により機能を低下させた。マウス腫瘍モデルへのSCD1阻害薬投与は、抗腫瘍CD8⁺ T細胞を増強し、抗PD-1抗体併用で治療効果が増強した。抗PD-1抗体治療肺がん患者では、治療前の血清SCD1関連脂肪酸は奏効率や予後と相関した。したがってSCD1は免疫抵抗性機序となり、がん免疫療法の診断・治療標的となり得ることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

二人に一人ががんになる時代となり、がん治療のさらなる改善が期待されている。がん免疫療法、特に免疫チェックポイント阻害薬は、すでに標準的がん治療となったが、治療効果はまだ限定的であり、免疫抵抗性機序の解明とその改善によるがん免疫療法の改良が世界中で試みられている。本研究では、脂肪酸代謝酵素SCD1が免疫チェックポイント阻害薬の抵抗性機序になること、またその細胞・分子機構をマウス腫瘍モデルとヒトがん症例で明らかにした。本研究成果は、腫瘍免疫学の進歩だけでなく、免疫チェックポイント阻害薬とSCD1阻害薬を併用する複合がん免疫療法開発につながると期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we found that SCD1, a fatty acid metabolizing enzyme, is expressed in cancer cells and immune cells including T cells, and suppresses anti-tumor immune responses. In cancer cells, SCD1 reduced chemokine production partly through β -catenin signaling, resulting in suppression of tumor infiltration of dendritic cells and subsequent T cell induction. SCD1 also impaired T cell function directly via increasing ER stress. Administration of SCD1 inhibitors to mouse tumor models enhanced the induction and tumor infiltration of dendritic cells and anti-tumor CD8⁺ T cells, and its combined use with anti-PD-1 antibody enhanced the therapeutic effect. In lung cancer patients treated with anti-PD-1 antibody, serum SCD1-related fatty acids at baseline were correlated with response rate and prognosis. Therefore, SCD1 is one of the immunoresistance mechanisms, and a potential diagnostic and therapeutic target for cancer immunotherapy.

研究分野：腫瘍免疫学

キーワード：がん微小環境 がん遺伝子 脂質代謝 免疫抑制 免疫チェックポイント阻害薬

1. 研究開始当初の背景

免疫チェックポイント阻害薬は、治療前に腫瘍抗原特異的な CD8⁺ T 細胞が腫瘍組織に浸潤している状態(T cell inflamed)では、がん細胞や浸潤免疫細胞が発現する PD-L1 による PD-1 陽性エフェクターCD8⁺ T 細胞の抑制を解除し、また腫瘍組織やリンパ組織のメモリーCD8⁺ T 細胞の増殖・分化を促進して、がん細胞を排除できる場合がある。一方、多くのがんでは治療前の CD8⁺ T 細胞腫瘍浸潤は少なく(non-T cell inflamed)、抗 PD-1/PD-L1 抗体単独の治療効果は限定的であり、その原因として多様な治療抵抗性機序が考えられており、その解明と克服法の開発が期待されている。

研究代表者は、網羅的遺伝子発現解析や免疫学的解析により、ヒト腫瘍は免疫学的にサブタイプに分類でき、サブタイプごとに免疫病態が異なることを明らかにしてきた。そしてがん遺伝子β-catenin シグナルが亢進し、CD8⁺エフェクターT 細胞の誘導・腫瘍集積が低下する、比較的がん種共通の non-T cell inflamed サブタイプの存在を報告してきた。さらに本サブタイプでは、脂肪酸不飽和化酵素 stearoyl-CoA desaturase (SCD1)が高発現することを見いだした。そこで本研究では、がん遺伝子β-catenin と脂肪酸代謝酵素 SCD1 を中心としたがん免疫病態の解明とともに、新しいがん免疫療法開発の可能性を検討することにした。

2. 研究の目的

本研究では、腫瘍や末梢血などの臨床検体を用いた解析とマウス腫瘍モデルを用いた実験的解析により、1) non-T cell inflamed サブタイプにおけるがん遺伝子活性化と脂質代謝異常が関与するがん免疫病態の解明、2) 本サブタイプに関連する脂肪酸代謝酵素や代謝産物ががん免疫療法のバイオマーカーとなる可能性の検討、3) 本サブタイプに関連する SCD1 阻害薬などが、PD-1/PD-L1 阻害を基軸とした複合がん免疫療法の併用薬になる可能性を検討した。

3. 研究の方法

(1) がん遺伝子や代謝酵素の関与については、がん遺伝子β-catenin 阻害薬や脂肪酸代謝酵素 SCD1 阻害薬、またマウスがん細胞株への酵素遺伝子導入による高発現系、shRNA 導入によるノックダウン系、酵素遺伝子ノックアウトマウスなどを用いて、がん遺伝子活性化や脂肪酸酵素異常のがん免疫応答への作用を解析した。

(2) 免疫応答については、T 細胞や樹状細胞などの各種免疫細胞を、flow cytometer や IFN-γ産生やがん細胞傷害性などの抗原特異的 T 細胞機能等で解析した。β-catenin シグナルを含めた関連シグナル伝達系を Western blot 法などを用いて解析した。質量分析器を用いて各種組織における脂肪酸を測定した。

(3) 異なる近交系マウスとがん細胞株を用いた複数のマウス腫瘍モデルを使用して、*in vivo* でのがん免疫応答を解析した。

4. 研究成果

(1) マウス腫瘍モデルを用いた SCD1 阻害薬のがん免疫応答への作用の検討

マウス腫瘍モデルへの SCD1 阻害薬投与により、腫瘍増殖抑制効果が認められ、その効果は CD8⁺ T 細胞除去により消失した。また腫瘍抗原特異的 CD8⁺ T 細胞の誘導増強が認められ、SCD1 は個体レベルで抗腫瘍 T 細胞応答の抑制作用をもち、その阻害が腫瘍抗原特異的 CD8⁺ T 細胞の誘導増強を介して抗腫瘍効果を促進させることが明らかになった。阻害剤投与により、血清、腫瘍組織、リンパ節において、SCD1 活性の減弱(パルミトオレイン酸・パルミチン酸比低下)が確認された。

(2) がん細胞におけるがん遺伝子や脂肪酸代謝酵素の意義の検討

SCD1 阻害薬でがん細胞株を *in vitro* で処理すると、 β -catenin シグナル減弱を介して樹状細胞リクルート作用をもつケモカインの産生が増加した。マウス腫瘍モデルに SCD1 阻害薬を投与すると、樹状細胞の腫瘍浸潤が増加し、腫瘍抗原特異的 T 細胞の誘導と腫瘍浸潤増強が認められた。さらにマウスががん細胞への SCD1 遺伝子導入による高発現系、および shRNA 導入によるノックダウン系を用いて、個体レベルでの *in vivo* 変化を検討したところ、がん細胞に発現する SCD1 はがんの増大を促進することが確認された。

(3) T 細胞や樹状細胞におけるがん遺伝子や脂肪酸代謝酵素の意義の検討

SCD1 ノックアウトマウスにがん細胞を移植するとがんの増大は抑制され、腫瘍抗原特異的 T 細胞の増強が認められたので、宿主免疫細胞においても SCD1 は免疫抑制的に作用することが示唆された。そこで SCD1 阻害薬の T 細胞や樹状細胞への作用を検討したところ、SCD1 阻害薬は、直接的に CD8⁺ T 細胞の増殖や IFN- γ や CCL4 などのサイトカインやケモカインの産生を増強すること、また樹状細胞の T 細胞活性化能を増強することが明らかになった。その作用機序として、がん細胞における β -catenin シグナル減弱とは異なり、SCD1 阻害薬は ER ストレス低下を介して T 細胞機能を増強する可能性が示唆された。SCD1 阻害薬により産生促進されるケモカインは、がん細胞よりも抗腫瘍 T 細胞の方が多く、SCD1 阻害薬投与では、まずがん細胞からのケモカイン産生増強がトリガーとなって樹状細胞が腫瘍内にリクルートされ、その後誘導されて腫瘍に浸潤する T 細胞が、より多くのケモカインを腫瘍内で分泌することにより、抗腫瘍免疫応答が増幅される可能性が示唆された(図)。

(4) SCD1 阻害薬と PD-1 抗体併用による抗腫瘍効果の検討

SCD1 阻害薬と抗 PD-1 抗体の併用効果について、複数のマウス腫瘍モデルで検討したところ、相乗的な治療効果が認められた。またマウス腫瘍を移植した SCD1 ノックアウトマウスでも、抗 PD-1 抗体の高い治療効果が認められた。したがって SCD1 阻害剤薬と免疫チェックポイント阻害薬を併用する効果的な複合がん免疫療法開発の可能性が示された。

(5) がん患者臨床検体を用いた診断バイオマーカーの探索

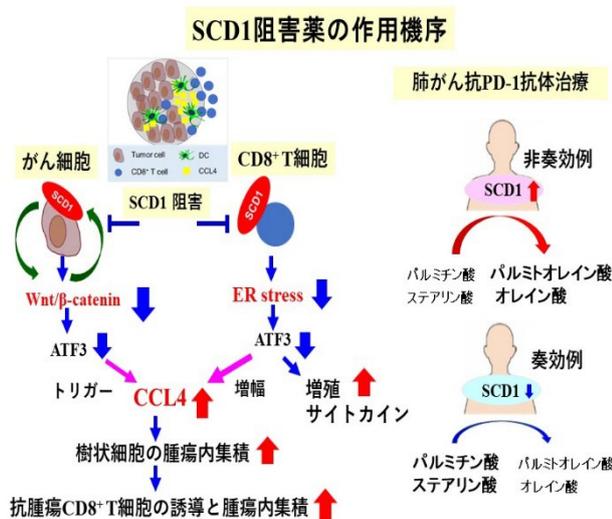
ヒト大腸がん組織の網羅的な遺伝子解析により、 β -catenin シグナルが亢進し、SCD1 発現が高く、

CD8⁺T 細胞の腫瘍浸潤が少ない non-T cell inflamed サブタイプが同定された。本サブタイプでも、T 細胞の標的となるネオ抗原を生成する DNA 突然変異数が多い場合は、β-カテニン阻害薬や SCD1 阻害薬と抗 PD-1/PD-L1 抗体を併用する複合がん免疫療法を開発できる可能性がある。

抗 PD-1 抗体治療を受けた非小細胞肺癌患者の治療前の血清中 SCD1 関連脂肪酸を測定したところ、SCD1 活性を反映すると考えられるパルミットオレイン酸・パルミチン酸比が、治療前に高値の患者では、抗 PD-1 抗体投与後の奏効率と予後が不良であったので、ヒトがんでも SCD1 が抗腫瘍 T 細胞応答を抑制する可能性、また SCD1 阻害薬と抗 PD-1/PD-L1 抗体を併用する複合がん免疫療法開発の可能性が示された。

まとめ

本研究では、がん細胞では、SCD1 はがん遺伝子β-catenin シグナルと双方向性に作用して、ケモカイン産生の低下を介して、間接的に樹状細胞や抗腫瘍 CD8⁺T 細胞応答を抑制すること、また T 細胞では、ER ストレス亢進を介して、直接的に抑制することが明らかになり、SCD1 関連分子は、がん免疫療法の診断・治療標的となり得ることが明らかになった。マウス腫瘍モデルへの SCD1 阻害薬投与は、抗腫瘍 T 細胞応答増強を介して、抗 PD-1 抗体の抗腫瘍効果を増強することから、SCD1 阻害薬は、今後の複合がん免疫療法開発に有用となる可能性が示された。近年、国内外で、がん免疫病態における各種代謝異常の関与が注目されているが、本研究では、免疫抑制的ながん病態において、がん遺伝子β-catenin と SCD1 関連脂肪酸代謝が関与すること、また SCD1 阻害薬が免疫チェックポイント阻害薬を基軸とした複合がん免疫療法に有用となる可能性という、新たな知見が得られた。今後、SCD1 関連代謝ネットワークのさらなる解明による腫瘍免疫学の発展と新規複合がん免疫療法の開発が期待される。



<引用文献>

Katoh 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. 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. *J Immunother Cancer*. 2022, 10(7): e004616

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計37件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Katoh Yuki, Yaguchi Tomonori, Kubo Akiko, Iwata Takashi, Morii Kenji, Kato Daiki, Ohta Shigeki, Satomi Ryosuke, Yamamoto Yasuhiro, Oyamada Yoshitaka, Ouchi Kota, Takahashi Shin, Ishioka Chikashi, Matoba Ryo, Suematsu Makoto, Kawakami Yutaka	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 Journal for ImmunoTherapy of 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 -

1. 著者名 Ohta Shigeki, Misawa Aya, Kyi Tha Thu Chaw, Matsumoto Naomi, Hirose Yoshie, Kawakami Yutaka	4. 巻 32
2. 論文標題 Melanoma antigens recognized by T cells and their use for immunotherapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Experimental Dermatology	6. 最初と最後の頁 297 ~ 305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/exd.14741	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31件（うち招待講演 27件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 河上 裕
2. 発表標題 Cancer immunotherapies
3. 学会等名 The 1st International Symposium of Clinical Immunology (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河上 裕
2. 発表標題 Development of Combination Immunotherapy Based on the Immunological Subtyping of Cancer
3. 学会等名 9th US-JAPAN CONFERENCE ON ONCOLOGY (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河上 裕
2. 発表標題 Immersion in the understanding of cancer immunology
3. 学会等名 第26回日本がん免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuki Kato, Tomonori Yaguchi , Akiko Kubo , Takashi Iwata , Kenji Morii , Daiki Kato, Shigeki Ohta , Makoto Suematsu , Yutaka Kawakami
2. 発表標題 Combination immunotherapy targeting stearyl-CoA desaturase 1 (SCD1) with immunosuppressive activity
3. 学会等名 第51回 日本免疫学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河上 裕
2. 発表標題 がんと免疫：認識・逃避・排除
3. 学会等名 第49回日本臨床免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河上 裕
2. 発表標題 Cancer Immunotherapy : The Past, Present & Future
3. 学会等名 シンガポール・マレーシアOncology Keynote lecture（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤 侑希、谷口 智慧、岩田 卓、川名 敬、河上 裕
2. 発表標題 がん微小環境における脂質代謝の制御は、抗腫瘍免疫応答を増強し、抗PD-1抗体の効果を増強する
3. 学会等名 第36回日本生殖免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河上 裕
2. 発表標題 Development of cancer immunotherapy through elucidation of human immune responses to cancer ヒトがん免疫応答の解明によるがん免疫療法の開発
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会 長與賞受賞講演（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計5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
研究分担者	潮見 隆之 (Shiomi Takayuki) (80348797)	国際医療福祉大学・医学部・教授 (32206)	
研究分担者	久保 亜紀子 (Kubo Akiko) (50455573)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・助教 (32612)	

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
---------	---------