

令和 4 年 5 月 8 日現在

機関番号：13901

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K22807

研究課題名（和文）Meflinをマーカーとした免疫チェックポイント阻害薬効果増強法の開発

研究課題名（英文）Enhance the efficacy of immune checkpoint inhibitors by targeting Meflin

研究代表者

宮井 雄基（Miyai, Yuki）

名古屋大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：90883538

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：多くのがん関連線維芽細胞（CAF）は腫瘍微小環境を免疫抑制的に形成し、免疫チェックポイント阻害剤（ICI）の効果を減弱させる。一方で、Meflinを発現するCAFサブセットが多いと、非小細胞肺癌患者のICIに対する良好な治療効果と関連していることを見出した。さらに、腫瘍移植モデルを用いて、Meflin欠損およびCAF特異的Meflin過剰発現は、それぞれマウス同種腫瘍におけるICI治療反応の欠損および亢進を引き起こすことも報告した。これらの知見は、ICIの効果を促進するCAFサブセットの存在を示唆し、MeflinをターゲットとしたICIの効果を増強する戦略の有効性を示唆するものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん関連線維芽細胞CAFはこれまで、免疫抑制性の働きをされると考えられてきた。私たちの研究は、Meflin陽性CAFがこれまで報告されたCAFと異なり、免疫チェックポイント阻害剤の効果を増強するような働きがあることが判明した。この研究により、CAFの機能と不均質性についての理解がさらに深まったと考えられる。また、Meflinの発現を上げるような物質を投与することで、免疫チェックポイント阻害剤の効果が増強が期待できるかもしれないということでもあり、現在開発を進めている。

研究成果の概要（英文）：Most cancer-associated fibroblasts (CAF) shape the tumor microenvironment toward an immune-suppressive milieu and attenuate the efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICI). On the other hand, we found that non-small cell lung cancer patients with a high number of Meflin expressing CAF subsets are associated with favorable outcomes for ICI monotherapy. Furthermore, we also reported that Meflin deficiency and CAF-specific Meflin overexpression resulted in defective and enhanced ICI responses in syngeneic tumors in mice, respectively. These findings suggest the presence of a CAF subset that promotes ICI efficacy, which tells us that future strategies targeting Meflin to augment the efficacy of ICI could be effective.

研究分野：腫瘍内科 腫瘍生物学 腫瘍免疫学

キーワード：がん がん関連線維芽細胞 免疫チェックポイント阻害剤 効果予測 効果増強

1. 研究開始当初の背景

がん細胞や免疫細胞などと同様に、がん関連線維芽細胞 (CAF) にも多様性があることが単一細胞トランスクリプトーム解析により近年明らかとなった。これまでの研究では、CAF は腫瘍微小環境を免疫抑制的に形成し、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の効果を減弱させることが示されている。一方で、研究代表者が所属する研究室では、グリコシルホスファチジルイノシトールアンカー型膜タンパク質 Meflin の発現を特徴とする新しい CAF サブセットが、膵癌や大腸癌においてがん抑制的に働くことを見出している。しかしながら、この Meflin 陽性 CAF が、腫瘍微小環境でどのような役割を果たしているか、また ICI への治療効果に対しどのような影響があるのかは分かっていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、Meflin の発現によって特徴付けられる CAF サブセットの多寡が、ICI 単剤療法を受けた非小細胞肺癌患者の生存及び治療効果とどのような関連があるのか、また、Meflin 陽性 CAF がその他の腫瘍微小環境構成要素、具体的には免疫細胞や血管に対しどのような影響を及ぼすかを、ヒト組織検体やマウスモデルを用いて検証することである。

さらに、Meflin 系譜細胞で Meflin を薬剤依存性に強制発現可能なマウスを作出し、Meflin の発現を標的とした ICI の効果を増強する手法の開発に資する知識的基盤を構築することを目的とする。

3. 研究の方法

名古屋大学医学部附属病院にて ICI 単剤療法 (ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブのいずれか) を開始した非小細胞肺癌症例について、CAF における Meflin の発現率 (全 CAF のうち、Meflin 陽性細胞の占める割合が 20%以上を高発現、20%未満を低発現と判定) を検証し、客観的奏効割合、全生存率、無増悪生存率との相関を評価した。さらに、手術検体を使用し、免疫組織化学的手法にて主要な腫瘍浸潤リンパ球の割合や脈管形成を評価した。

また、Meflin ノックアウトマウスと野生型マウス、あるいは Meflin 系譜細胞 Meflin 強制発現マウスで、同種細胞株移植モデルにおける腫瘍サイズ及び生存率を比較した。さらに、フローサイトメトリー法にて腫瘍浸潤リンパ球を、免疫組織化学にて脈管形成を比較した。

4. 研究成果

非小細胞肺癌における Meflin 高発現群は、良好な奏効割合 (40.3% vs 0.0%、図 1) 及び良好な全生存率・無増悪生存率 (それぞれハザード比 0.561・0.499、図 2A・B) を示した。

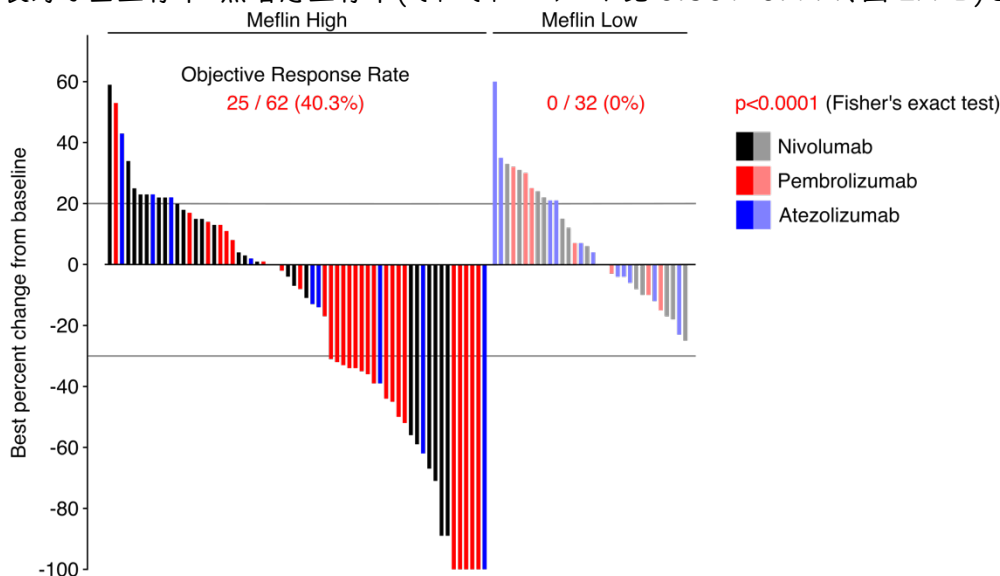


図 1. ICI 単剤療法 (ニボルマブ [黒]、ペムブロリズマブ [赤]、アテゾリズマブ [青] のいずれか) を受けた非小細胞肺癌における、Meflin 高発現群 (左) と低発現群 (右) の各患者の治療開始前からの腫瘍サイズ変化を示すウォーターフォールプロット。

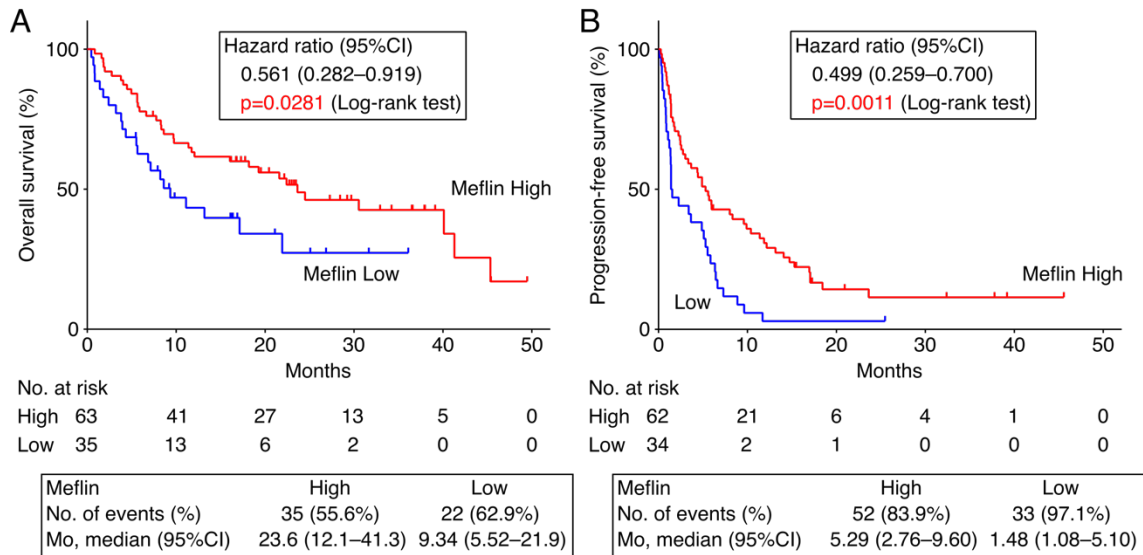


図 2. ICI 単剤療法を受けた非小細胞肺癌における、Meflin 高発現群 (赤) 及び低発現群 (青) の (A) 全生存率及び (B) 無増悪生存率。

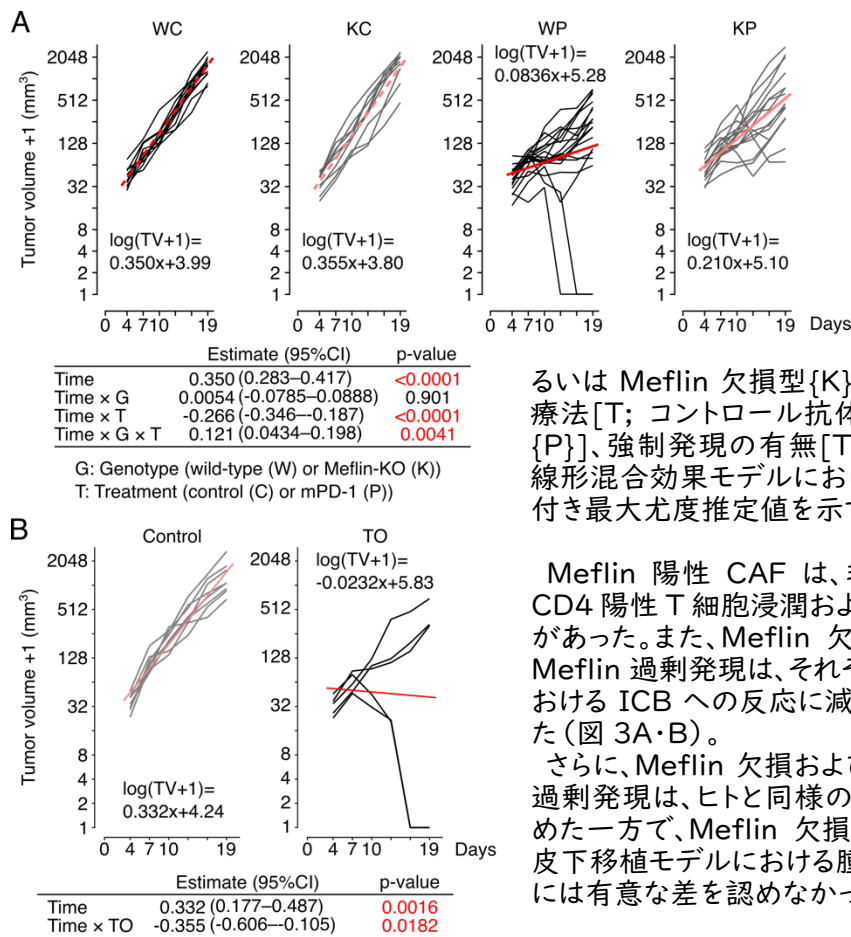


図 3. 各グループにおける皮下腫瘍体積の経時的推移。(A) 野生型及び Meflin 欠損マウスと、(B) コントロール及び CAF 特異的 Meflin 強制発現マウス (TO)。

グラフの下に示した表は、各パラメータ (時間、マウスの遺伝的背景 [G; 野生型 {W} あるいは Meflin 欠損型 {K}], 抗マウス PD-1 抗体療法 [T; コントロール抗体 {C} あるいは治療抗体 {P}], 強制発現の有無 [TO]) の相互作用を含む線形混合効果モデルにおける各パラメータの制限付き最大尤度推定値を示す。

Meflin 陽性 CAF は、非小細胞肺癌間質内の CD4 陽性 T 細胞浸潤および脈管形成と正の相関があった。また、Meflin 欠損および CAF 特異的 Meflin 過剰発現は、それぞれマウスの同種腫瘍における ICB への反応に減弱および増強をもたらした (図 3A・B)。

さらに、Meflin 欠損および CAF 特異的 Meflin 過剰発現は、ヒトと同様の脈管形成との相関を認めた一方で、Meflin 欠損マウスと野生型マウスの皮下移植モデルにおける腫瘍浸潤リンパ球の割合には有意な差を認めなかった。

本研究では、非小細胞肺癌患者およびマウス同種移植腫瘍モデルにおいて、腫瘍間質中の Meflin 陽性 CAF の割合が ICI 療法に対する良好な反応性と相関することを示した。Meflin 陽性 CAF が多い非小細胞肺癌腫瘍は、CD4 陽性 T 細胞浸潤と腫瘍血管領域の増加を示し、がん微小環境への Meflin 陽性 CAF の多方面の関与が示唆された。我々の知る限り、これは ICI 治療への反応を増強する CAF の存在を明らかにした最初の研究である。

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 Miyai Yuki, Sugiyama Daisuke, Hase Tetsunari, Asai Naoya, Taki Tetsuro, Nishida Kazuki, Fukui Takayuki, Chen-Yoshikawa Toyofumi Fengshi, Kobayashi Hiroki, Mii Shinji, Shiraki Yukihiro, Hasegawa Yoshinori, Nishikawa Hiroyoshi, Ando Yuichi, Takahashi Masahide, Enomoto Atsushi	4. 巻 5
2. 論文標題 Meflin-positive cancer-associated fibroblasts enhance tumor response to immune checkpoint blockade	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 e202101230
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.26508/lsa.202101230	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Miyai Yuki, Enomoto Atsushi, Ando Yuichi, Takahashi Masahide
2. 発表標題 Significance of meflin-positive cancer-associated fibroblasts in predicting response to immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer.
3. 学会等名 ASCO2020（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
---------	---------