

令和 5 年 5 月 9 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K15530

研究課題名（和文）乳癌肝転移巣の腫瘍免疫微小環境をターゲットとした新規治療戦略の開発

研究課題名（英文）Development of novel therapeutic strategies targeting the tumor immune microenvironment of breast cancer liver metastases.

研究代表者

河川 浩介（Kawaguchi, Kosuke）

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：30516927

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：転移乳癌患者において予後に強く関連する肝転移の制御は不可欠であり、乳癌治療において取り組むべき大きな課題である。我々はマウス乳がん肝転移モデルを用いて、乳癌肝転移巣に対しては免疫チェックポイント阻害薬の効果は認められず、CD8陽性細胞の腫瘍浸潤が原発巣に比べて乏しいことを確認した。またマウス4T1担癌マウスにおいて、肝細胞における好中球浸潤が著明に増加する事を免疫染色、フローサイトメトリー並びにトランスクリプトーム解析にて確認した。これらの結果は乳癌と肝臓免疫微小環境の因果関係の解明に貢献し、乳癌肝転移の理解に寄与するところが大きい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

転移を有する乳癌患者の約70%が肝転移を有するといわれており、患者のQOL並びに医療経済双方の観点から、肝転移に対する治療戦略を検討することは、早急に取り組むべき大きな課題である。本研究成果において、肝臓に転移浸潤した腫瘍細胞のみならず、担癌状態であることが既に肝臓における腫瘍免疫微小環境の形成に関わっている事が明らかになった。全身性の宿主免疫応答が各臓器別に生じていることは、今後の乳癌肝転移制御という観点から、非常に重要な知見であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In patients with metastatic breast cancer, the control of liver metastasis, which is strongly associated with prognosis, is essential and represents a significant challenge in breast cancer treatment. Utilizing a mouse breast cancer liver metastasis model, we observed that the effect of immune checkpoint inhibitors on breast cancer liver metastasis was limited, with notably reduced tumor infiltration by CD8-positive cells compared to the primary tumor. Additionally, in the 4T1 tumor-bearing mice, we confirmed a significant increase in neutrophil infiltration in hepatocytes through immunohistochemistry, flow cytometry, and transcriptome analysis. These findings contribute to elucidating the causal relationship between breast cancer and the hepatic immune microenvironment and significantly enhance our understanding of breast cancer liver metastasis, which may have implications for future therapeutic strategies.

研究分野：乳癌の腫瘍免疫微小環境

キーワード：乳癌 腫瘍免疫微小環境 肝転移

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

免疫チェックポイント阻害薬に代表されるがん免疫療法は腫瘍微小環境において、活性化 T 細胞の免疫抑制機構を解除する治療薬であり、特に免疫原性の高い腫瘍に効果的であることが報告されている。従来、乳癌は免疫原性の少ない癌種とされてきたが、近年の前臨床試験及び臨床試験において抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体をはじめとするがん免疫療法の乳癌への有効性が報告されている (Schmid, P. et al. *New England Journal of Medicine* 379, 2108-2121, 2018)。さらに奏功例においては従来の殺細胞性抗癌剤では得る事の出来ない長期生存が認められ、投与中止後も効果が継続することが特徴と認められる。しかしながら、肝転移巣におけるがん免疫療法の効果は限定的であることが問題点として挙げられる。特に免疫微小環境が大きく異なる事が、免疫療法不応性になっている一つの原因であることが報告されている (Tumeh, P. C. et al. *Cancer Immunol Res* 5, 417-424, 2017)。転移乳癌患者において予後に強く関連する肝転移の制御は不可欠であり、乳癌治療において取り組むべき大きな課題である。

## 2. 研究の目的

マウスを用いた乳癌原発巣モデル並びに、乳癌肝転移モデル並びに臨床サンプルを利用し、乳癌肝転移巣の腫瘍免疫微小環境をターゲットとした新規治療戦略に繋がるメカニズム解明を目指す。

## 3. 研究の方法並びに 4. 研究成果

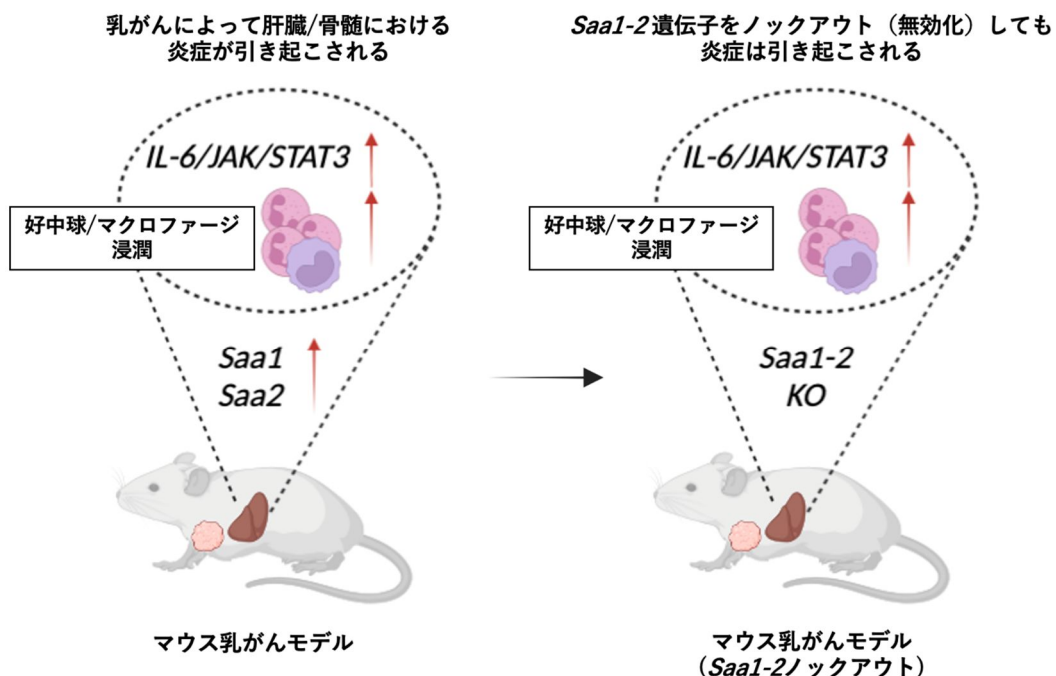
乳癌原発巣モデル (4T1 モデル) において、肝細胞における好中球浸潤が著明に増加する事を免疫染色、フローサイトメトリー並びにトランスクリプトーム解析にて確認した。このことから転移浸潤していない状況においても肝細胞特異的な腫瘍による宿主臓器

応答が生じている事に注目をした。

次に急性期応答タンパク質である血清アミロイド A と乳癌依存的な肝臓の炎症の関係を分析した。マウス乳癌の 4T1 モデルにおいて、血清アミロイド A の発現と炎症性の遺伝子発現との間に強い相関が認められた。一方で、血清アミロイド A をノックアウトしたマウスと野生型マウスの肝臓の炎症状態には有意な差異が認められなかった。つまり、4T1 乳癌が惹起する肝臓の炎症には血清アミロイド A は不要であることがあきらかとなった。また、癌を持つ個体の骨髄における癌による免疫系の異常な活性化と血清アミロイド A の間の因果関係について分析したところ、血清アミロイド A の強い寄与は認められなかった。4T1 乳癌が引き起こす肝臓や骨髄の免疫細胞の異常には、遺伝子発現レベルの相関はあるものの、血清アミロイド A は機能的には貢献しないことが明らかになった。マウス脾臓癌モデルでは血清アミロイド A と肝臓の炎症に因果関係があるとの報告があり、癌依存的な肝臓の炎症には血清アミロイド A を必要とするものとそうでないものがあることが示唆された。

以上の研究はマウス乳癌モデルにおける血清アミロイド A と炎症の因果関係の解明に貢献し、癌に伴う炎症の意義の理解に寄与するところが大きい。

図：研究成果のシェーマ



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 Chenfeng He, Riyo Konishi, Ayano Harata, Yuki Nakamura, Rin Mizuno, Mayuko Yoda, Masakazu Toi, Kosuke Kawaguchi, Shinpei Kawaoka	4. 巻 14
2. 論文標題 Serum amyloid alpha 1-2 are not required for liver inflammation in the 4T1 murine breast cancer model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2023.1097788	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
---------	---------