

抗癌剤による血管の薬剤耐性獲得メカニズムを解明

～癌の薬剤耐性を克服する新たな治療法開発に期待～

ポイント

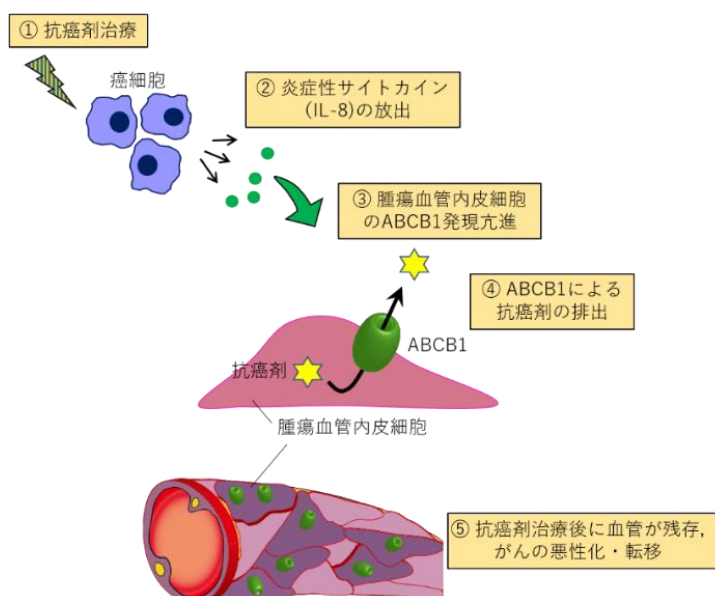
- ・抗癌剤治療による炎症が腫瘍内の血管に異常をもたらすことを発見。
- ・新たな薬剤耐性のメカニズムを解明。
- ・抗癌剤耐性の克服・回避を可能とする治療法への応用に期待。

概要

北海道大学病院の菊地 央医員，樋田泰浩准教授，北海道大学大学院歯学研究院の樋田京子教授，間石奈湖助教，同大学院医学研究院の篠原信雄教授らの研究グループは，抗癌剤による腫瘍内の炎症性変化が血管に異常性をもたらし，薬剤耐性の原因となることを初めて明らかにしました。

薬剤耐性は癌患者の予後を不良にする大きな要因となっており，その克服は癌治療上，重要な課題の一つです。一般的に薬剤耐性は癌細胞に生じるものとされてきましたが，研究グループは抗癌剤治療により，癌細胞の IL-8 産生などの炎症性変化が腫瘍血管内皮細胞^{*1}の薬剤排出ポンプ ABCB1^{*2}の発現量を増加させることを見出しました。これは全く新しい薬剤耐性のメカニズムを解明した成果です。マウス腫瘍モデルにおいて ABCB1 阻害剤の使用により抗癌剤の効果が増強されたことから，抗癌剤治療時の IL-8 阻害や腫瘍血管内皮細胞の ABCB1 阻害は，耐性を克服する新たな治療戦略となることが期待されます。

なお，本研究成果は，2020年6月15日（月）公開の *Cancer Research* 誌にオンライン掲載されました。



抗癌剤による腫瘍血管の薬剤耐性獲得メカニズム

【背景】

癌が局所で進行し手術不能となった場合や転移症例には、多くの場合、抗癌剤治療が行われますが、薬剤への耐性出現は予後不良の大きな要因となるため、その克服は治療上重要な課題の一つです。

一方、癌組織内の血管は、癌に栄養・酸素を運び、転移の経路にもなるため癌の悪性化に重要な役割を果たしています。以前は腫瘍内血管の内側を覆う腫瘍血管内皮細胞は遺伝的に安定で薬剤耐性を獲得しないと考えられていました。しかし研究グループではこれまで、腫瘍血管内皮細胞が様々な異常性をもつことを明らかにしてきました。例えば、マウスの腫瘍モデルにおいて、腫瘍血管内皮細胞は抗癌剤パクリタキセルの排出ポンプ ABCB1 の発現レベルが高く、パクリタキセルに対して耐性があることを世界で初めて明らかにしました。さらに血管の ABCB1 阻害により同剤の治療効果が増強することを示しています (Akiyama et al., Am J Pathol, 2012, 2015)。通常、薬剤耐性のメカニズムとして癌細胞の異常が広く知られていましたが、血管も薬剤耐性に関与することが示唆されました。しかし、ヒトでは癌の薬剤耐性における血管の関与は不明でした。

これらのことから、研究グループは抗癌剤の一次治療が奏功せず、二次治療としてパクリタキセルが用いられることの多いヒト尿路上皮癌^{*3}を用いて、腫瘍血管内皮細胞における ABCB1 発現の有無と薬剤耐性への関与、さらに薬剤耐性克服にむけて血管の ABCB1 阻害の有用性を検討しました。

【研究手法】

抗癌剤治療が行われた尿路上皮癌患者を対象とし、一次治療前後の手術摘出組織標本を用いて免疫染色により腫瘍血管における ABCB1 発現を評価し、予後^{*4}との関連を解析しました。続いて抗癌剤治療が腫瘍血管における ABCB1 発現に影響を及ぼすメカニズムについて、腫瘍血管内皮細胞や膀胱癌細胞を用いて解析しました。さらに、膀胱癌担癌マウスモデルを用いて一次化学療法としてゲムシタビン/シスプラチンを投与後、二次化学療法として投与するパクリタキセルに ABCB1 阻害剤を併用し、ABCB1 阻害剤併用療法の治療効果を検証しました。

【研究成果】

抗癌剤治療後の6割以上の患者で腫瘍血管内皮細胞の ABCB1 の発現量が増加していました(図1)。さらにこうした症例では、ABCB1 の発現が変化しなかった患者に比べて予後が不良でした(図2)。一方で、癌細胞の ABCB1 は抗癌剤治療前後では発現量に有意な差は認められませんでした。腫瘍血管内皮細胞の ABCB1 発現が亢進するメカニズムとして、抗癌剤治療後の癌細胞における IL-8 の分泌量増加が関与していることがわかりました。膀胱癌担癌マウスに二次化学療法としてパクリタキセルを投与する際、ABCB1 阻害剤を併用すると血管新生が抑制され、腫瘍の増殖と肺転移が抑制されました(図3)。

以上により、癌が薬剤耐性を獲得する一つのメカニズムとして、抗癌剤治療により引き起こされた炎症性変化が腫瘍血管内皮細胞の異常性 (ABCB1 発現亢進) をもたらすことが証明されました。

【今後への期待】

癌の薬剤耐性克服にむけた治療戦略として、癌細胞のみならず、異常性を獲得した腫瘍血管内皮細胞を標的にした治療が必要と考えられます。その異常性の一つ、腫瘍血管内皮細胞において発現量が増加した ABCB1 を標的とする阻害剤の開発や効果的な投与方法について研究が進むものと思われます。また、抗癌剤治療により誘導された癌細胞由来の IL-8 が、腫瘍血管内皮細胞の異常性獲得の一つのメカニズムであり、それを防ぐ戦略も展開されると期待されます。

論文情報

論文名 Chemotherapy-induced IL-8 upregulates MDR1/ABCB1 in tumor blood vessels and results in unfavorable outcome (抗癌剤により誘導された IL-8 を介した腫瘍血管の MDR1/ABCB1 発現亢進は予後不良因子となる)

著者名 菊地 央^{2,3}, 間石奈湖^{1,2}, Dorcas A. Annan^{1,2}, Mohammad Towfik Alam¹, Randa Ibrahim Hassan Dawood², 佐藤真珠美², 森本真弘^{1,2}, 武田 遼², 石塚啓太², 松本隆児^{3,4}, 秋野文臣^{5,6}, 土屋邦彦^{3,7}, 安部崇重³, 大澤崇宏³, 宮島直人^{3,4}, 丸山 覚^{3,8}, 原林 透⁹, 東 学⁹, 山城勝重⁹, 飴田 要¹⁰, 柏木 明⁴, 松野吉宏¹⁰, 樋田泰浩¹⁰, 篠原信雄³, 樋田京子^{1,2}

(¹ 北海道大学大学院歯学研究院, ² 北海道大学遺伝子病制御研究所, ³ 北海道大学大学院医学研究院, ⁴ 手稲溪仁会病院, ⁵ 市立札幌病院, ⁶ 斗南病院, ⁷ KKR 札幌医療センター, ⁸ 北海道癌センター, ⁹ 北海道泌尿器科記念病院, ¹⁰ 北海道大学病院)

雑誌名 *Cancer Research* (腫瘍学の国際専門誌)

DOI 10.1158/0008-5472.CAN-19-3791

公表日 2020年6月15日(月)午前9時(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院歯学研究院血管生物分子病理学教室 教授 樋田京子(ひだきょうこ)

T E L 011-706-4236 F A X 011-706-4239 メール khida@den.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.den.hokudai.ac.jp/vascular-biol-pathol/>

配信元

北海道大学総務企画部広報課(〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

【参考図】

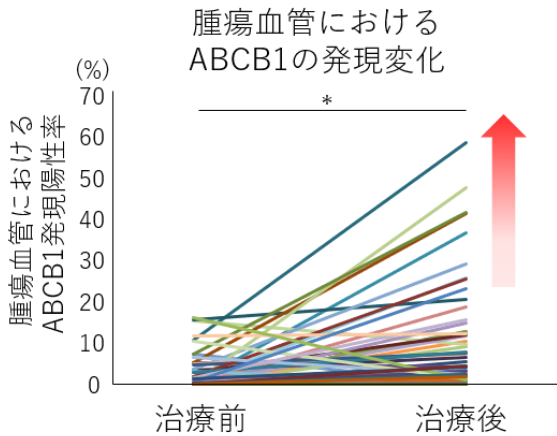


図 1. 抗癌剤治療後に腫瘍血管の ABCB1 発現が上昇する

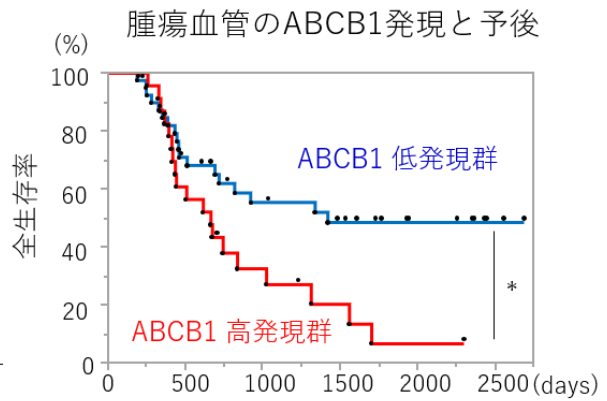


図 2. 腫瘍血管で ABCB1 発現が高いと生存率が低い

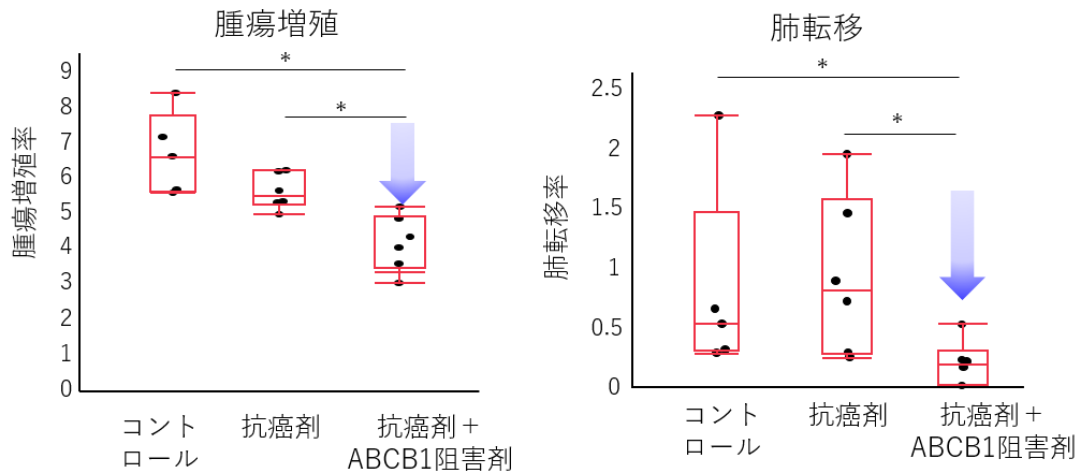


図 3. ABCB1 阻害剤併用により、腫瘍の増殖・肺転移が抑制される

【用語解説】

- *1 腫瘍血管内皮細胞 … 腫瘍組織内に誘導された血管（腫瘍血管）の内腔を覆う扁平で薄い細胞。
- *2 ABCB1 … 細胞膜に存在する物質の輸送を行う膜輸送体。ある種の抗癌剤などもこのポンプを用いて細胞内から細胞外へと排出される。
- *3 尿路上皮癌 … 尿路（腎盂，尿管，膀胱，尿道）に発生する癌であり，発生場所として膀胱が最も多く，悪性腫瘍全体で膀胱癌の発生頻度は世界で 9 番目。
- *4 予後 … 病気にかかった者について，その病気がたどる経過と結末に関する医学上の見通し。