

IL-34 がトリプルネガティブ乳がん腫瘍に及ぼす影響を解明

～新たながん個別化治療コンセプトの確立に期待～

ポイント

- ・トリプルネガティブ乳がんにおいて IL-34 が強い免疫抑制と抗がん剤抵抗性をもたらすことを発見。
- ・IL-34 を標的とした治療が、TNBC 患者の予後を改善する可能性を示唆。
- ・IL-34 を標的としたトリプルネガティブ乳がんの新規治療コンセプトの確立に期待。

概要

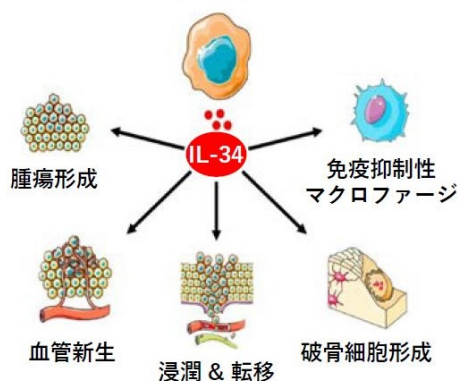
北海道大学大学院医学院博士課程（特別研究員）の梶原ナビール氏、同大学遺伝子病制御研究所病態研究部門免疫生物分野の清野研一郎教授らの研究グループは、予後不良乳がんとして知られるトリプルネガティブ乳がん（TNBC）^{*1}において、がん細胞が分泌するインターロイキン^{*2}-34（IL-34）そのものが予後不良に寄与することを以前に明らかにしており（関連するプレスリリース）、今回新たに、同大学大学院医学院組織細胞学教室、同大学病院乳腺外科、大阪労災病院乳腺外科、同大学医学部分子生物学教室との共同研究により、そのメカニズムの部分を解明しました。

TNBC は乳がん全体の約 20%を占め、3 年以内の再発率が非常に高く、再発後の生存期間が他のタイプの乳がんに比べ短い乳がんです。また、乳がんの治療で一般的に用いられるホルモン療法^{*3}や分子標的薬^{*4}のハーセプチン療法^{*5}の効果がなく、効果が期待できる薬剤が抗がん剤のみに限られます。そのため、治療に難渋するケースが多く、抗がん剤による副作用に苦しむ患者が多いのが現状です。

本研究では、TNBC の腫瘍組織において IL-34 が強力な免疫抑制と抗がん剤抵抗性を誘導することを発見しました。また、実験用マウスや患者から採取した TNBC 腫瘍組織を使った実験により、IL-34 の遮断がそれらを解除し、IL-34 阻害薬と抗がん剤を組み合わせることで、がん細胞の成長を大幅に遅延させることを明らかにしました。

本結果は、TNBC の予後不良や治療抵抗性と IL-34 の関係を示すものであり、IL-34 やそれにより誘導される免疫抑制細胞^{*6}を標的とした新規治療コンセプトの確立に繋がるものと期待されます。

なお、本研究成果は、2022 年 9 月 14 日（水）公開の Cancer Immunology, Immunotherapy 誌にオンライン掲載されました。



がん細胞から産生される IL-34 の働き。
がん細胞由来の IL-34 は、腫瘍形成、血管新生、浸潤や転移を促進する。また、腫瘍内の免疫を抑制する免疫抑制性マクロファージの生成・増殖にも関係する。

【背景】

乳がんは世界中の女性において、罹患率・死亡率ともに最も高い悪性腫瘍の一つです。また、乳がんは、がん細胞の表面に出ている受容体の種類によって大きく四つのタイプに分けられ、それぞれのタイプによって治療法が大きく変わってきます。タイプ別に分けたときの一つである TNBC は、乳がんの治療標的となる三つの受容体が欠如していることから、そのように名付けられており、全乳がんの約 20%を占めます。TNBC は他のタイプの乳がんと比較して、より高い再発率、再発後の急速な進行を示し、予後が不良です。TNBC に対する薬剤治療としては、抗がん剤を用いた化学療法が一般的ですが、多くの患者が化学療法に対する抵抗性を獲得してしまうため、その抵抗性を解除するような治療法・治療薬の開発が強く望まれています。

そこで研究グループは、腫瘍中に浸潤する免疫細胞の中で最も多くを占める骨髄由来抑制細胞 (MDSC)^{*7} という免疫細胞に注目しました。MDSC は、強い免疫抑制能を持つものや血管新生能を持つものなど様々な機能を持つ細胞で構成される雑多な細胞集団であり、腫瘍環境においては、複数の側面で重要な役割を担っています。また、化学療法に対する抵抗性獲得への寄与も明らかになっています。近年は、腫瘍内の MDSC を制御することが新たながんの治療法の一つとして注目を浴びており、世界中で数多くの研究が行われています。

腫瘍環境の免疫抑制に寄与する因子として、IL-34 というタンパク質が報告されています。本研究グループはこれまでに、様々ながん種の腫瘍組織において IL-34 の発現を確認しており、がん細胞から産生される IL-34 が、がんの悪性度に関わることや、がんの進行を促進することを明らかにしてきました (p1 図)。特に、TNBC における IL-34 の発現は他のタイプの乳がんよりも高く (図1)、IL-34 の高発現が単独で TNBC 患者の予後不良因子となることを明らかにしています (図2)。さらに、実験用マウスを使った実験により IL-34 が TNBC 腫瘍の成長を促進することもわかっています。一方、TNBC において IL-34 がどのように腫瘍の成長を促進し予後不良に影響するのか、そのメカニズムは解明されていません。ゆえに本研究では、TNBC の腫瘍組織における IL-34 の詳細な役割と、化学療法の効果に及ぼす影響を検討しました。本研究の推進により、新規がん治療コンセプトが生まれる可能性があり、社会的意義があると考えられます。

【研究手法】

本研究では、まず、IL-34 を発現するマウス TNBC 細胞株である 4T1 細胞を用いて、TNBC において IL-34 が腫瘍成長を促進する機序について調べました。IL-34 を欠損させた 4T1 細胞を樹立し、それと IL-34 を発現する細胞をそれぞれ別の実験用マウスの皮下に注入することで、担癌マウスを作製しました。その後、マウス生体内で増殖した各腫瘍内に浸潤している免疫細胞の種類や量を解析することで、がん細胞から産生される IL-34 が TNBC の腫瘍環境にどのような影響を与えるのかを検証しました。さらに、TNBC を自然発癌するマウスや患者由来乳がん組織から構築したオルガノイド^{*8} に IL-34 の阻害薬を投与し、同様の解析を行いました。次に、IL-34 を産生もしくは欠損した細胞を実験用マウスの皮下に注入し、抗がん剤を投与することで、TNBC 腫瘍から産生される IL-34 が化学療法の効果に与える影響を調べました。

また、1,083 名の乳がん患者の臨床情報 (腫瘍組織における遺伝子発現情報) をもとに、全乳がん患者を四つのタイプ別 (TNBC、HER2+、Luminal A、Luminal B) に分類し、マウス実験にて得られた結果が TNBC 患者のリアルな腫瘍環境をどの程度反映しているか検討しました。加えて、35 名の TNBC 患者から新たに得られた腫瘍組織を用いて上記の結果の外挿性を評価しました。

【研究成果】

IL-34 を発現する 4T1 細胞でできた腫瘍と IL-34 を欠損させた 4T1 細胞でできた腫瘍に浸潤している免

疫細胞の種類や量を比較したところ、MDSC の浸潤率、中でも単球系 MDSC (M-MDSC) と多形核 MDSC (PMN-MDSC) の浸潤レベルに大きな差が観察されました (IL-34 産生腫瘍では IL-34 欠損腫瘍と比較して M-MDSC が顕著に増加し、PMN-MDSC が減少していました) (図 3)。各 MDSC の浸潤率の差が IL-34 による直接的なものかどうかを調べるために、試験管内で骨髄から MDSC を誘導する実験系に IL-34 を添加したところ、IL-34 が骨髄から M-MDSC の分化を誘導し PMN-MDSC への分化を抑制することが明らかになりました。すなわち、腫瘍環境において TNBC 細胞が産生する IL-34 が M-MDSC と PMN-MDSC のバランスを直接調節していると考えられます。

M-MDSC は自身が強力な免疫抑制能を持つだけでなく制御性 T 細胞などの他の免疫抑制細胞を引き寄せることがわかっているため、IL-34 産生もしくは欠損腫瘍における制御性 T 細胞の浸潤レベルを解析したところ、IL-34 欠損腫瘍において制御性 T 細胞浸潤の劇的な減少が観察されました (図 3)。また近年、PMN-MDSC と血管新生との間に深い関係があることがわかっており、IL-34 産生/欠損両腫瘍における腫瘍内血管量を比較したところ、IL-34 欠損腫瘍における血管浸潤の大幅な増加が観察されました (図 4)。腫瘍内の血管は無治療時、がん細胞に栄養を運びがんの成長を手助けする一方で、治療時には薬剤の送達性を上げます。よって IL-34 を産生もしくは欠損した細胞を実験用マウスの皮下に注入し、それらのマウスに抗がん剤を投与したところ、もともと抗がん剤が全く効果を示さなかった IL-34 欠損腫瘍の成長が有意に抑制されました。

以上の結果は、TNBC の腫瘍環境における IL-34-MDSC 軸を介した免疫抑制と化学療法抵抗性の存在を示唆しています。また、TNBC を自然発癌するマウスや患者由来乳がん組織から構築したオルガノイドに IL-34 阻害薬を投与し、腫瘍内に浸潤する MDSC を解析したところ、M-MDSC の減少と PMN-MDSC の増加が観察されたことから、IL-34 を標的とした治療により腫瘍内の免疫抑制と化学療法抵抗性を解除できる可能性が示されました。

まとめると、IL-34 が TNBC 腫瘍の成長を促進するメカニズムの一つとして、IL-34 自身が M-MDSC と PMN-MDSC のバランスを調節し、それにより免疫抑制及び化学療法抵抗性を誘導することを明らかにしました。

【今後への期待】

本研究によって、TNBC において IL-34 が MDSC を介して腫瘍の成長及び予後不良をもたらすことが示されました。したがって、IL-34 を標的とした治療は、TNBC 患者の予後を改善する可能性があります。

本研究開発の推進により、「TNBC 局所における IL-34 の発現診断→IL-34 阻害薬の投与」という新しいがん治療のコンセプトが生まれる可能性があります。今後 IL-34 阻害薬の開発が進み、臨床応用されることが期待されます。

【関連するプレスリリース】

北海道大学・日本医療研究開発機構共同プレスリリース「予後不良で知られるトリプルネガティブ乳がんの新規治療標的を同定～新たながん個別化治療の開発に期待～」

発表日：2020年7月22日

URL：<https://www.hokudai.ac.jp/news/2020/07/post-702.html>

論文情報

論文名 Tumor-derived interleukin-34 creates an immunosuppressive and chemoresistant tumor microenvironment by modulating myeloid-derived suppressor cells in triple-negative breast cancer (腫瘍由来インターロイキン-34 はトリプルネガティブ乳がんにおいて骨髄由来抑制細胞を調節することで免疫抑制性及び化学療法抵抗性の腫瘍環境を構築する)

著者名 梶原ナビール¹、小林拓斗¹、大塚 亮¹、小林純子²、押野智博³、高橋将人³、今西清一⁴、橋本あり⁵、和田はるか¹、清野研一郎¹ (¹北海道大学遺伝子病制御研究所免疫生物分野、²北海道大学大学院医学院組織細胞学教室、³北海道大学病院乳腺外科、⁴大阪労災病院乳腺外科、⁵北海道大学医学部分子生物学教室)

雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy (癌免疫の専門誌)

D O I 10.1007/s00262-022-03293-3

公表日 2022年9月14日(水)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学遺伝子病制御研究所免疫生物分野 教授 清野研一郎 (せいのかんいちろう)
T E L 011-706-5532 F A X 011-706-7545 メール seino@igm.hokudai.ac.jp
U R L <https://seinolab.wixsite.com/seinolab/home-1>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒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 jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

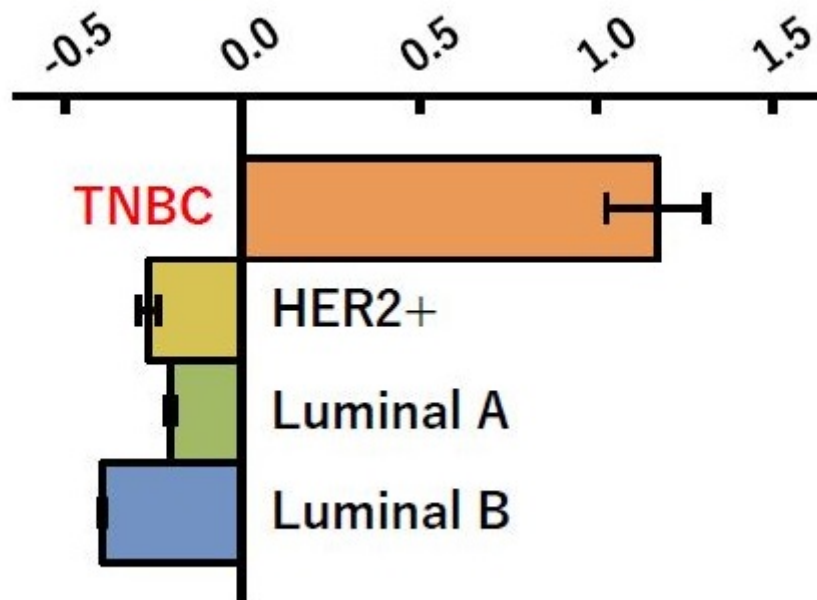


図 1. 乳がんタイプ別の IL-34 の遺伝子発現

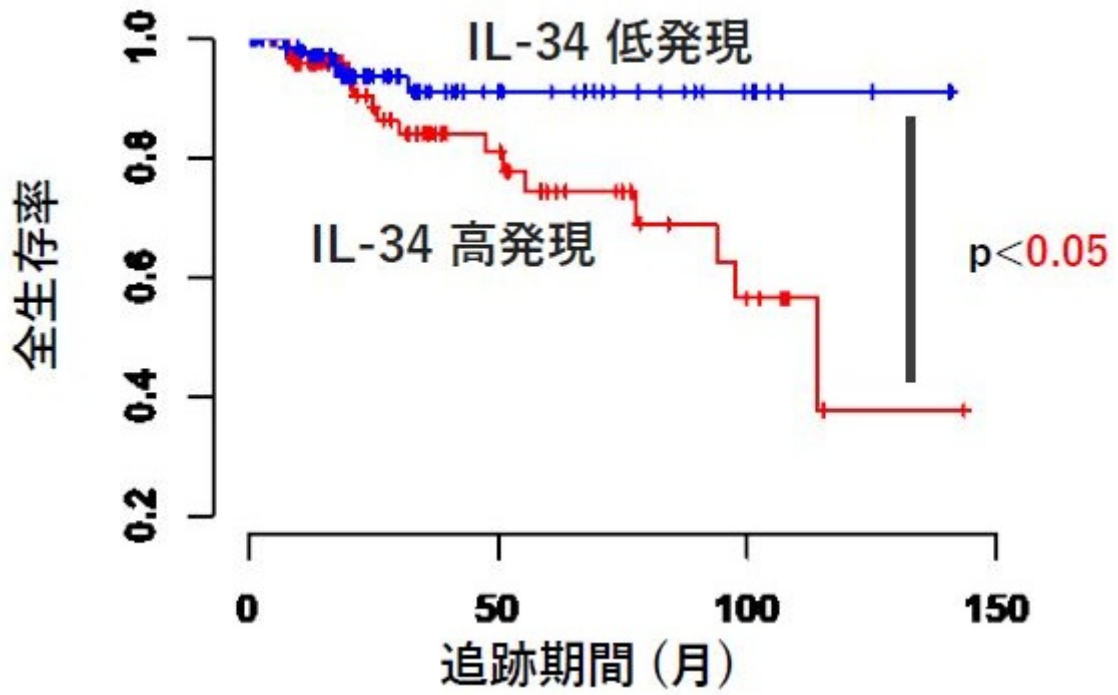


図 2. IL-34 低発現または高発現 TNBC 患者の生存率

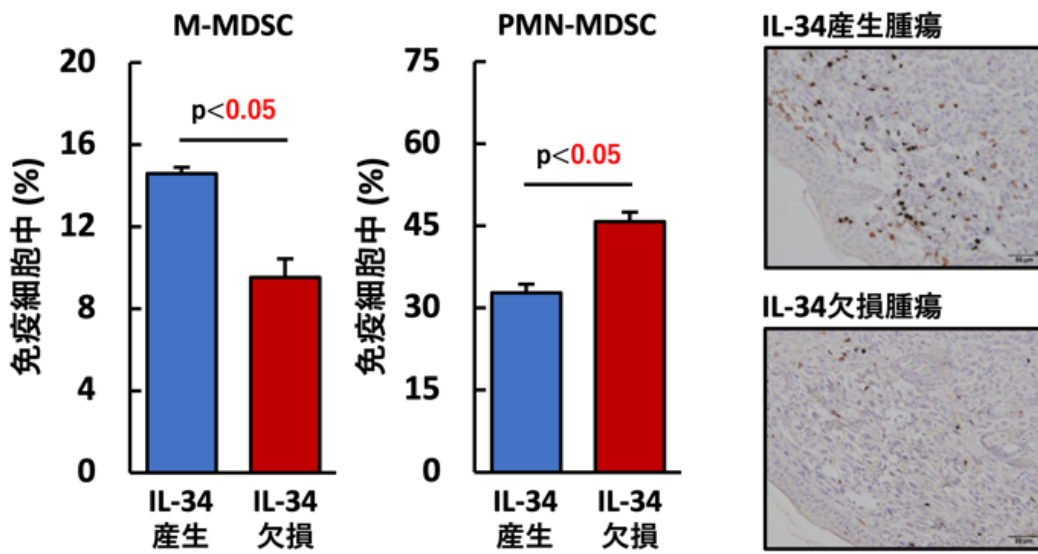
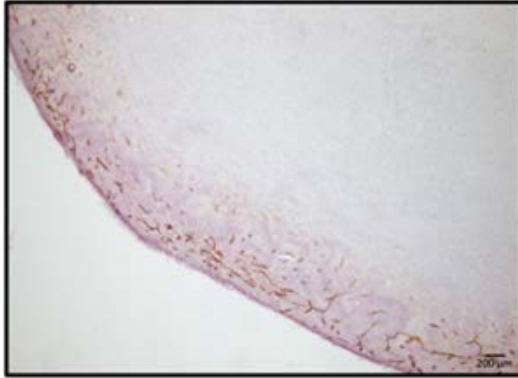


図 3. IL-34 産生／欠損 TNBC 腫瘍における MDSC 及び制御性 T 細胞の浸潤レベル

IL-34産生腫瘍



IL-34欠損腫瘍

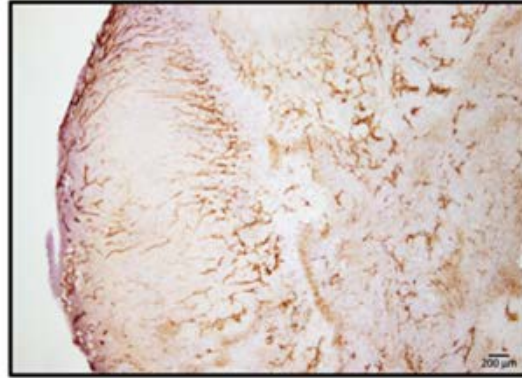


図 4. IL-34 産生／欠損 TNBC 腫瘍における血管浸潤

【用語解説】

- *1 トリプルネガティブ乳がん (TNBC) … 乳がんの一種。乳がんの治療標的となる三つの受容体が欠如していることから、そのように名付けられており、全乳がんの約 20% を占める。TNBC の治療における課題は治療標的の欠如に起因する難治性であり、他のタイプの乳がんと比較して予後が不良。
- *2 インターロイキン (IL) … 免疫細胞から分泌されるタンパク質の総称であり、細胞同士の情報伝達を担っている。発見された順に番号を付けて命名されており、現在 40 種類以上が同定されている。近年では、数種のインターロイキンが、がん細胞からも分泌されることが知られている。
- *3 ホルモン療法 … 乳がんの標準治療の一つであり、乳がんの増殖を促すホルモンの働きを阻害する治療法のこと。乳がん細胞の表面にホルモン受容体が出ている場合にのみこの治療法が有効。
- *4 分子標的薬 … ある特定の分子を標的として、その機能を抑制することにより治療する薬剤。
- *5 ハーセプチン療法 … がん細胞の増殖や分化に関係する HER2 タンパク質に特異的に結合し、HER2 の働きを阻害することで抗腫瘍効果を発揮する分子標的薬による治療法のこと。HER2 過剰発現が確認された乳がんに対してのみ、この治療法が有効になる。
- *6 免疫抑制細胞 … 免疫系の活動を抑制する (弱める) ような細胞のこと。免疫抑制細胞は、免疫を抑制するようなタンパク質を産生することで周囲の免疫細胞の働きを抑制する。
- *7 骨髄由来抑制細胞 (MDSC) … 免疫細胞の一種であり、骨髄由来の未成熟で雑多な細胞集団のこと。強力な免疫抑制作用を持ち、特にがん患者の体内で劇的に増加することでがん細胞が免疫を回避する手助けをする。腫瘍に浸潤する免疫細胞の最も多くをこの細胞が占めており、免疫系の働きを制御している。MDSC は単球系 MDSC (M-MDSC) と多形核 MDSC (PMN-MDSC) の 2 種類に大別できる。
- *8 オルガノイド … 試験管内で 3 次元的につくられたミニ臓器のこと。拡大しても本物の臓器に類似した解剖学的構造を示す。