

がん治療において腫瘍微小環境を考慮すべきなのはなぜか

がんの薬剤耐性回避を目的とした腫瘍微小環境をターゲットとする治療戦略に関する新たな知見

2023年6月 | Olivier Duchamp, Sylvie Maubant

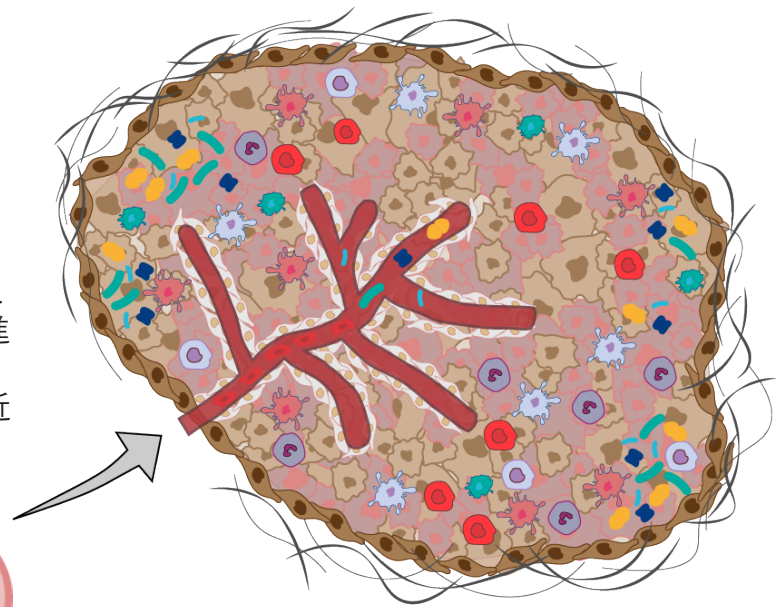
がんの薬剤耐性発現は薬剤の有効性を低下させるいくつかの機序によるもので、これらの機序は、腫瘍内の多様性と腫瘍微小環境 (TME) の変化によって強く影響を受ける。腫瘍の多様性は治療無効と致命的転帰の主な背景因子の一つであり、プレジジョン・メディシンの目標にとって大きな課題の一つである。従来、がんの多様性はダーウィン進化論のアナロジーで遺伝的多様性によるものだとされてきたが、最新のデータでは、遺伝的因子に加えて、TMEからの物理化学的シグナルによって誘発される確率的事象による後成的変化によるものである可能性が明らかになっている。



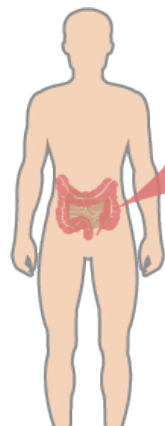
以下では、研究者間で関心が高まっている、TMEに不可欠な3つのプレイヤーについて検討する。

腫瘍微小環境 (TME) とは何か

TMEはがん細胞をとりまく高度に構成されたエコシステムで、多彩な免疫細胞 (Tリンパ球、Bリンパ球、マクロファージ、樹状細胞、ナチュラルキラー細胞、骨髄由来抑制細胞、好中球、好酸球など)、間質細胞 (主として線維芽細胞)、血管、リンパ管、組織特有の細胞 (ニューロン、脂肪細胞など)、微生物 (最も多いのは細菌)、細胞外基質、その他分泌物質 (増殖因子、サイトカイン、ケモカイン、代謝物など) で構成されている。これらの構成要素は組織の種類によって異なり、腫瘍進展に伴い変化する。腫瘍の進行とがん治療の有効性制御においてTMEが重要な役割を演じることから、近年、TMEを利用する戦略が大きく拡大している[1,2]。



- 悪性細胞
- がん関連線維芽細胞
- 内皮細胞
- 細胞外基質
- 腫瘍関連微生物叢
- 腸管微生物叢



- 骨髄系細胞
- 樹状細胞
- 腫瘍関連マクロファージ
- Tリンパ球
- ナチュラルキラー細胞
- 腫瘍関連好中球

現在の治療に対する抵抗性を克服し腫瘍再発を予防するためには、TMEを修飾する治療アプローチの組み合わせが必要と考えられる



1. 腫瘍関連マクロファージ(TAM)

腫瘍関連マクロファージ(TAM)は、TMEに浸潤する白血球の主要要素の一つである。腫瘍進行の過程で、TAMはTMEからのシグナルに反応してM1型からM2型に分極する。M2 TAMは細胞傷害性T細胞の増殖と活性を能動的に阻害し、制御性T細胞の増殖を促進することにより、腫瘍に対する宿主免疫反応を低下させる。さらに、これらM2 TAMは、腫瘍の増殖と生存、血管新生、転移の統合において重要な役割を演じる。逆に、M1 TAMはがん細胞の貪食作用と細胞傷害性腫瘍死滅を媒介する。

TAMが発現する機能は多彩であるが、TAMの増加と予後不良および免疫チェックポイント阻害薬抵抗性に連関がみられることが多く、予後のバイオマーカー及び治療ターゲットとしてのTAMの可能性が注目されている。免疫チェックポイント阻害薬と抗CSF1R抗体(TAMの増殖と生存を阻害すると予想)またはTAMに関する他の治療戦略を併用する数件の治験が進行中である[3,4]。しかしながら、抗CSF1R療法によりTAMは著明に減少するものの抗腫瘍効果はさまざま、TMEの型に関連している。

例えば、いくつかの同系マウス腫瘍モデルを用いたスクリーニングで、Rencaマウス腎がんモデルのみが反応したことが明らかになっている。この結果は、CSF1R阻害後に線維芽細胞から分泌されるケモカインによって腫瘍内への好中球浸潤が増加するためと説明されている[5,6]。

2. がん関連線維芽細胞(CAF)



腫瘍間質において最も多い構成要素の一つがCAFである。これは腫瘍細胞を物理的に支持するだけでなく、腫瘍形成促進やがん増殖抑制にも重要な役割を演じている。CAFはTME内の自然免疫細胞と適応免疫細胞のリクルートと活性、および細胞外基質(ECM)の沈着とリモデリングを修飾する。

近年、CAFをターゲットとする治療が大きく進歩した。このアプローチは、主として(a)CAFを直接的または間接的に減少させる、(b)CAFの腫瘍プロモーション機能と免疫抑制機能を低下または消失させる、または(c)CAFを活性低下状態になるよう正常化または再プログラミングすることを目的としている。しかしながら、特異性の高いCAFマーカーの特定、腫瘍進行の過程における各種CAF小集団の機能と局在状況の明確化、正常組織の正常間質細胞を損なわない特異性のある治療薬の開発といった、いくつかの課題が残されている[7,8]。

この目標を達成するためには、さらに予測性の高い前臨床モデルの開発が依然として必要である。Oncodesign Servicesでは、マウス腫瘍よりもラット腫瘍で間質(主としてCAF)がよく再現されるためラットモデルの方が臨床状況に近いと考えられることを把握している。しかしながら、これらの動物にヒト腫瘍を移植すると、ヒト線維芽細胞が拒絶され、げっ歯類線維芽細胞に置き換わる。このことから、TMEの構成要素をターゲットとする治療薬の試験を行うには、他の代替技術(オルガノイド系、腫瘍と間質の複雑な相互作用をin vitroで再現する3Dバイオプリンティングなど)も考慮しなければならない[9]。



3. 微生物叢

がん発現と治療への反応において腸管微生物叢が重要な役割を演じることを示す研究が、過去10年で大きく増加した。腸管微生物叢は、治療への反応だけでなく、いくつかの治療(化学療法、幹細胞移植、免疫療法など)の毒性も制御することが示されている。例えば、腸管微生物叢のある種の特徴と、免疫チェックポイント阻害薬に対する良好な反応、腫瘍への高い免疫細胞浸潤および全身の免疫強化が連関を示すことが、いくつかの研究で明らかになっている[10,11]。

がん生物学における腫瘍内微生物叢の役割解明を進めるにはさらに研究が必要であることは言うまでもないが、近年、腫瘍内微生物叢の研究が注目を集めており、いくつか成果が得られている。腫瘍内微生物叢は、由来(粘膜バリアーを通過した粘膜由来微生物、隣接正常組織由来微生物、腸管等の臓器に由来し血流によって腫瘍部位まで運ばれた微生物など)、臓器の構成、組織分布がさまざまであるが、腸管微生物叢と密接に関連していると考えられる。

蓄積されつつあるエビデンスにより、腫瘍内微生物叢がTMEにおける局所免疫反応の形成に重要な役割を演じること、TMEがさらに腫瘍のイニシエーションと進行、免疫療法の有効性と転帰に影響を及ぼすことが示唆されている。腸管微生物はその代謝物や免疫系を介してTMEに間接的に作用し、免疫系も腫瘍内微生物叢の構成と機能に影響を及ぼすことで、TME内において別のレベルの応答が生じる[12,13]。

オーダーメイド医療のため、込み入った腫瘍微小環境ネットワークを解きほぐす

がんは、悪性細胞がその微小環境に進化的に適応することにより生じる。このことから、がんとの戦いを進歩させるためには、生物学的適応反応を媒介する機序を完全に解明することが非常に重要である。この戦いでは、治療薬耐性を予測し回避するために、ネオダーウィニズム的、ネオラマルキズム的適応進化モデルを考慮しなければならない。このような

アプローチは、特異的分子標的に対応する強力な薬で腫瘍細胞を死滅させるのではなくがん細胞の生存を支える微小環境条件を阻止または変化させることを目的とした、複数のTME要素をターゲットとする治療薬・新規薬物併用療法開発のためのより良いベースとなるはずだ。

お問い合わせは電子メールにてお願いします。
contact.japan@oncodesign-services.com

1. Bejarano et al (2021). *Cancer Discov*, 11: 933-59.
2. Tiwari et al (2022). *J Biomed Sci*, 29 (1): 83.
3. Mantovani et al (2022). *Nat Rev Drug Discov*, 21 (11), 799-820.
4. Mishra et al (2023). *Vaccines*, 11 (1): 55.
5. Kumar et al (2017). *Cancer Cell*, 32 (5): 654-68.
6. O'Brien et al (2021). *Cancer Immunol Immunother*, 70: 2401-10.
7. Sahai et al (2020). *Nat Rev Cancer*, 20 (3): 174-86.
8. Glabman et al (2022). *Cancers*, 14 (16): 3906.
9. Rodrigues et al (2021). *Trends Cancer*, 7 (3): 249-64.
10. Routy et al (2018). *Nat Rev Clin Oncol*, 15 (6): 382-96.
11. Fernandes et al (2022). *Nat Rev Cancer*, 22: 703-22.
12. Sepich-Poore et al (2021). *Science*. 371 (6536): eabc4552.
13. Yang et al (2023). *Signal Transduct Target Ther*, 8 (1): 35.



Oncodesign Servicesは創薬と前臨床試験に特化した受託研究機関(CRO)ですターゲット同定から新薬申請まで医療ニーズの高いがん炎症感染症における革新的な治療法開発に貢献します。

Oncodesign Servicesは医薬品化学DMPKファーマコイメージングバイオアナリシスin vivo/in vitro薬理学に関する総合的な能力を通じグローバルに展開する顧客の研究開発プログラムを支援します。

フランスの大学病院集積地であるディジョンパルククラスターを拠点とするOncodesign Servicesはフランスカナダ米国に230人の従業員を擁する企業です。

oncodesign-services.com