

肝臓がんに対する新規治療法・メカニズムを発見

～ジアシルグリセロールキナーゼα阻害を介した肝臓がん治療成績向上への貢献に期待～

ポイント

- ・肝臓がんのジアシルグリセロールキナーゼα阻害を介した新規治療法・メカニズムを発見。
- ・免疫チェックポイント阻害剤との併用治療による相乗効果を確認。
- ・肝臓がん治療成績向上への貢献に期待。

概要

北海道大学大学院医学研究院の武富紹信教授、遺伝子病制御研究所の北村秀光准教授らの研究グループは、肝臓がん治療モデルマウスを用いてジアシルグリセロールキナーゼ(DGK)α^{*1}阻害が肝がんの増殖を抑える効果のメカニズムを解明し、さらに免疫チェックポイント阻害^{*2}剤との併用により相乗的な抗腫瘍効果が得られることを発見しました。

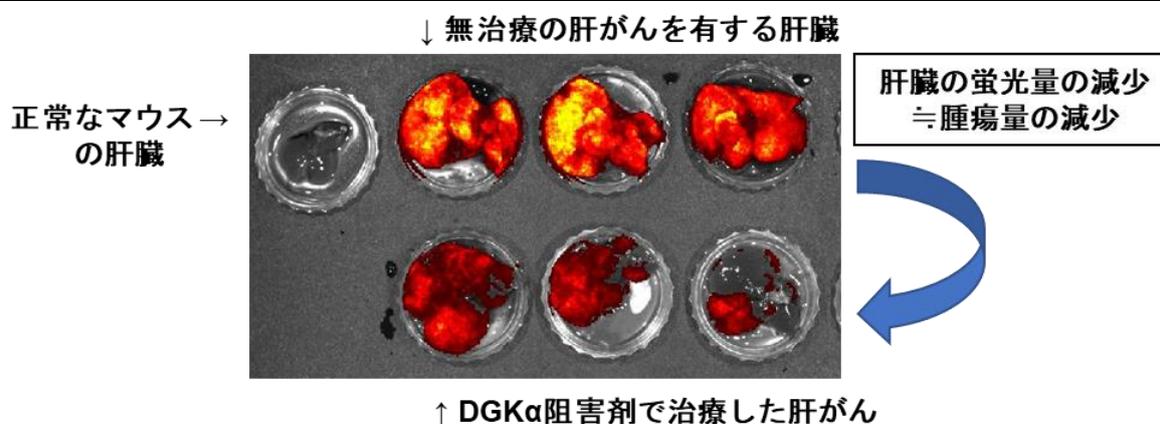
日本における肝臓がんによる死者は年間 25,000 人を超え、依然として生存率は低い状況です。既存の治療法では十分とは言えず、新規治療法の開発が望まれます。

これまでに、肝臓がん患者において DGKα が高発現の症例で生命予後が不良であること、DGKα 阻害が肝臓がん細胞の増殖を抑制する事がわかっていました。

今回、肝臓がん細胞及び肝臓がん治療モデルマウスを用いて、DGKα 阻害がインターロイキン 2^{*3}やインターフェロン(IFN)γ^{*4}の産生促進を介して T 細胞による宿主免疫細胞を活性化し、抗腫瘍効果を増強する事を示しました。さらに IFN-γ によって肝臓がん細胞における免疫抑制分子・PD-L1^{*5}の発現が上昇する事を見出し、免疫チェックポイント阻害剤による併用治療の相乗的効果を確認しました。

本研究の成果により、肝臓がんに対する新規治療薬の開発だけでなく、免疫チェックポイント阻害剤との併用治療効果が見込まれ、さらなる肝臓がん治療の飛躍が期待されます。

なお、本研究成果は、2021年9月5日(日)公開の *Cancer Immunology Immunotherapy* 誌に掲載されました(オンライン先行公開)。



肝臓がんマウスモデルにおいて DGKα 阻害治療により肝臓がんの増殖が抑制された。蛍光タンパクを産生する肝臓がん細胞を使用し、蛍光量が多いとがん細胞数が多いことを示す。

【背景】

日本における肝がんによる死者は年間 25,000 人を超え、化学療法や手術法の進歩により改善されてきてはいますが依然として生存率は低い状況であり、新たな治療法の開発が望まれます。近年、がん患者における免疫抑制状態を改善する免疫チェックポイント阻害治療薬が様々ながんの治療効果がみられていますが、治療対象は限定的で効果は十分ではありません。

これまでに、肝がん患者においてジアシルグリセロールキナーゼ(DGK) α の発現が予後不良因子であること、DGK α 阻害が肝がん細胞の増殖を抑制する事がわかっていました。そこで本研究では、生体内における DGK α 阻害による抗腫瘍効果及びメカニズムを明らかにするとともに、免疫チェックポイント阻害剤との併用治療の可能性を探求しました。

【研究手法】

本研究では、肝がん細胞へ DGK α 阻害剤を投与し、増殖抑制効果を確認しました。また、免疫細胞へ DGK α 阻害剤を投与し、免疫賦活効果を確認しました。さらに、マウス肝がん細胞を肝臓へ生着させるマウスモデルを構築し、DGK α 阻害剤の治療効果及びメカニズムの検討を行い、抗 PD-L1 抗体との併用治療による抗腫瘍効果を検討しました。

【研究成果】

DGK α 阻害により肝がん細胞の増殖は抑制され、担がんマウスモデルにおいても肝がんの縮小(p.1 図)及び生存率の延長(図 1)が確認されました。また、DGK α 阻害によりインターロイキン(IL)2、インターフェロン(IFN) γ の産生増加を介して宿主免疫細胞が活性化し腫瘍免疫が増強することを明らかにしました。しかし IFN- γ の刺激により肝がん細胞における免疫抑制分子 PD-L1 の発現が上昇するため、担がんマウスモデルにおいて DGK α 阻害と抗 PD-L1 抗体を用いた免疫チェックポイント阻害治療の併用による相乗的な抗腫瘍効果(図 2)を確認しました。

【今後への期待】

本研究から、肝がんに対する DGK α 阻害剤による新規治療薬の開発の可能性だけでなく、がん細胞の免疫抑制をブロックする免疫チェックポイント阻害剤治療との併用により相乗的な効果を示すことから、肝がん治療における有望な治療戦略が示唆され(図 3)、より多くの肝がん患者さんの救済につながると考えています。

【謝辞】

本研究は、小野薬品工業株式会社の支援のもと、千葉大学大学院理学研究院化学研究部門生体機能化学研究室の坂根郁夫教授、山形大学医学部解剖学第二講座の後藤薫教授、神戸大学大学院農学研究科生命機能科学専攻動物資源利用化学講座の白井康仁教授との共同研究として推進され、日本学術振興会科学研究費助成事業基盤研究(B)(課題番号:19H03724)の成果として発表されました。

論文情報

論文名 Combination therapy for hepatocellular carcinoma with diacylglycerol kinase alpha inhibition and anti-programmed cell death-1 ligand blockade (肝がんに対するジアシルグリセロールキナーゼ α 阻害と抗PD-L1抗体による併用治療)

著者名 岡田尚樹¹, 杉山 昂¹, 志智俊介¹, 白井康仁², 後藤 薫³, 坂根郁夫⁴, 北村秀光⁵, 武富紹信¹ (¹北海道大学大学院医学研究院消化器外科学教室 I, ²神戸大学大学院農学研究科生命機能科学専攻動物資源利用化学講座, ³山形大学医学部解剖学第二講座, ⁴千葉大学大学院理学研究院化学研究部門生体機能化学研究室, ⁵北海道大学遺伝子病制御研究所免疫機能学分野)

雑誌名 Cancer Immunology Immunotherapy (腫瘍免疫学の専門誌)

DOI 10.1007/s00262-021-03041-z

公表日 2021年9月5日(日)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院消化器外科学教室 I 教授 武富紹信 (たけとみあきのぶ)
TEL 011-706-5927 FAX 011-717-7515 メール taketomi@med.hokudai.ac.jp
URL <https://surg1.med.hokudai.ac.jp/>

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)
TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】(図表・画像は発表論文より引用し、一部を改変して使用した。上記論文情報を参照)

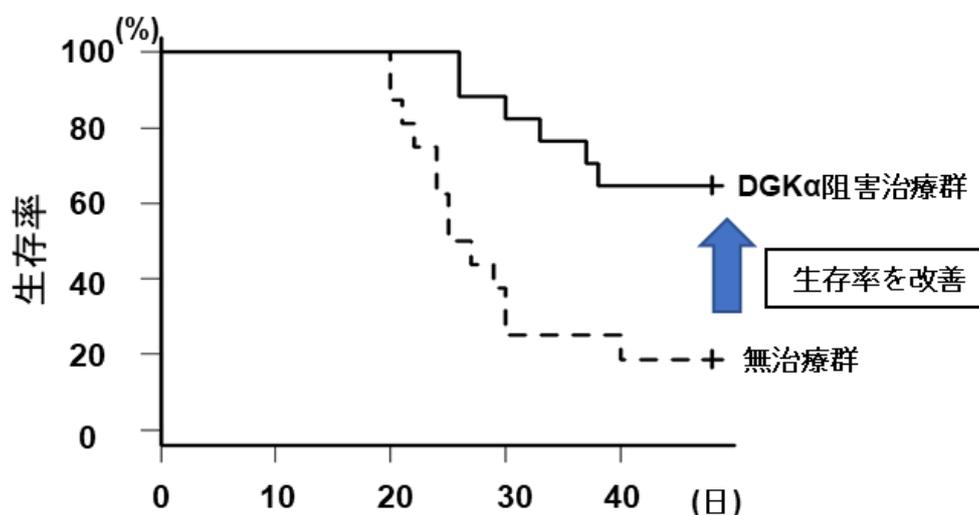


図1. DGK α 阻害治療により、肝がんモデルマウスの生存率が延長

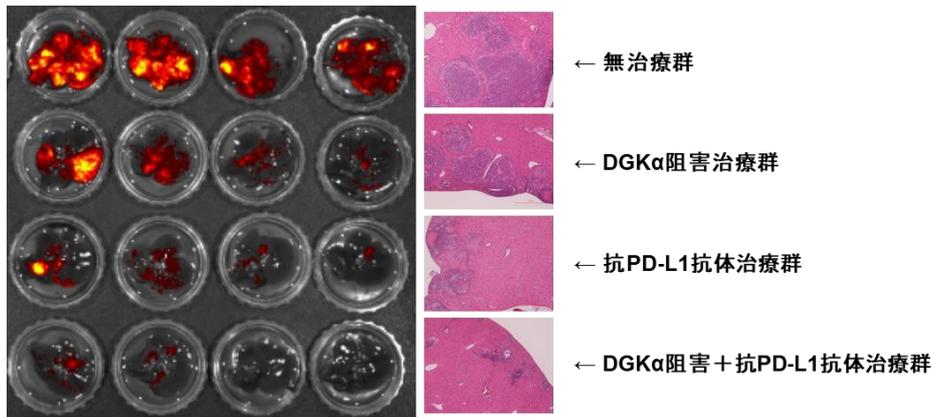


図 2. DGK α 阻害剤と抗 PD-L1 抗体の併用治療により，肝がんモデルマウスの腫瘍が減少

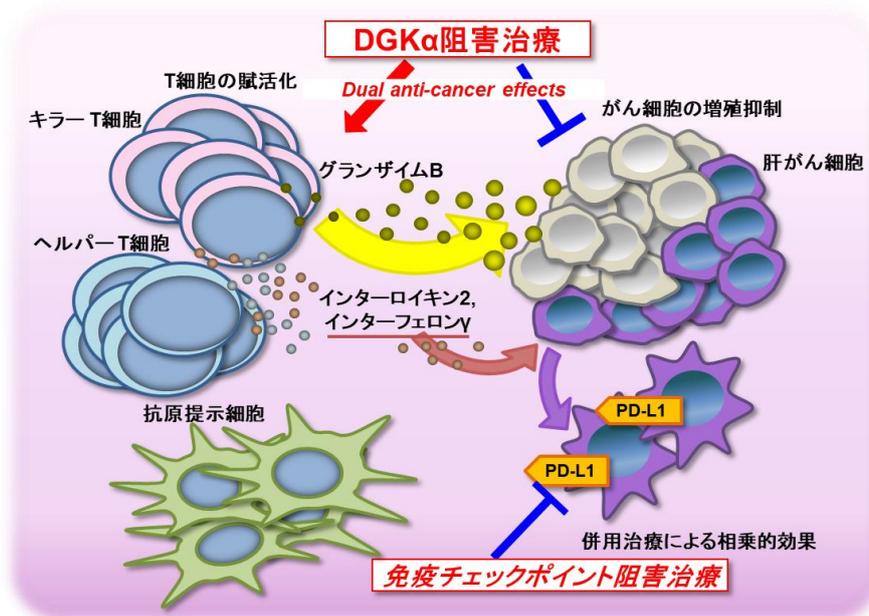


図 3. 担がん環境下において，DGK α 阻害はがん細胞の増殖阻害効果だけではなく，免疫細胞からの IL-2, IFN- γ の産生増加を介して腫瘍免疫を増強し，細胞傷害分子・グランザイム B によって抗腫瘍効果を発揮する。その過程で，がん細胞の PD-L1 発現が増強するため，免疫チェックポイント阻害併用治療によって相乗的な抗腫瘍効果が得られる。

【用語解説】

- *1 ジアシルグリセロールキナーゼ(DGK) α … 脂質代謝酵素の一つで，ジアシルグリセロールの代謝を調整することにより細胞内の情報伝達を調整している。
- *2 免疫チェックポイント阻害 … 担がん状態で免疫細胞やがん細胞に発現している PD-1, PD-L1 や CTLA4 などの免疫抑制分子について，抗体などを使用して阻害すること。その結果，免疫抑制状態が改善され，抗腫瘍エフェクター細胞の活性化により，がん細胞を生体から排除することができる。
- *3 インターロイキン 2, *4 インターフェロン(IFN) γ … それぞれサイトカインと呼ばれる物質で，T 細胞から産生され免疫応答の制御に関与している。
- *5 PD-L1 … 免疫応答を抑制する分子の一つ。主にがん細胞や樹状細胞に発現し，T 細胞に発現している PD 1 分子と結合して，T 細胞の活性化を抑制する。