

## 抗エストロゲン薬が免疫療法の効果を改善することを解明

～免疫チェックポイント阻害剤の治療効果向上を目的とした新たな治療戦略の確立に期待～

### ポイント

- ・エストロゲン感受性を持たない腫瘍に対しても抗エストロゲン薬が腫瘍退縮を導くことを発見。
- ・抗エストロゲン薬の投与により免疫チェックポイント阻害剤の治療効果を改善できることを解明。
- ・抗エストロゲン薬を用いた全がん腫を対象としたドラッグリポジショニング戦略の確立に期待。

### 概要

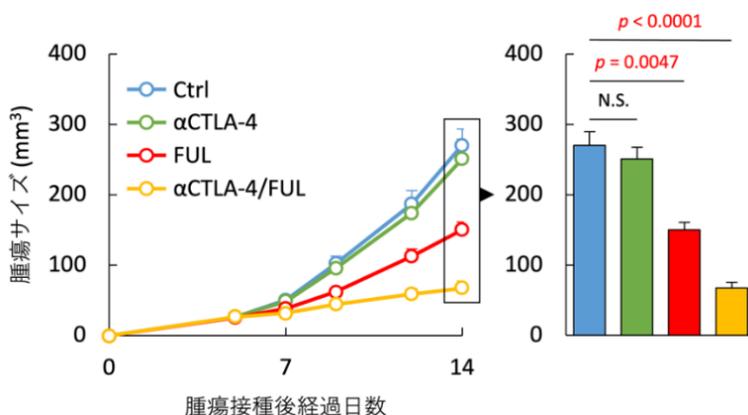
北海道大学大学院医学院博士課程（日本学術振興会特別研究員）の梶原ナビール氏、同大学遺伝子病制御研究所の清野研一郎教授らの研究グループは、エストロゲン感受性を持たないとされる腫瘍においてもエストロゲンが腫瘍成長を促進しており、抗エストロゲン薬がその成長を抑制できること、さらには免疫療法（免疫チェックポイント阻害治療）の効果を改善できることを解明しました。

エストロゲンは、世間一般的に女性ホルモンと呼ばれており、女性の生殖器官や乳房をはじめとする性的発達に関与しています。がんの発生と進行においても、エストロゲンが重要な働きを担っており、実際エストロゲンへの曝露期間の長さが乳がんの発症に影響することも分かっています。しかし、がんに対するエストロゲンの影響は、エストロゲン感受性を持つ（エストロゲン受容体を発現している）腫瘍にのみ及ぶと考えられてきました。

本研究では、エストロゲン感受性を持たない（エストロゲン受容体を発現していない）腫瘍においても、エストロゲンが免疫系を抑制することで腫瘍の成長を促進していることを発見しました。また、抗エストロゲン薬の投与によりエストロゲンの働きを遮断すると、その免疫抑制が解除され、腫瘍の成長を遅延させることを明らかにしました。さらには、免疫チェックポイント阻害剤と併用することで劇的な抗腫瘍効果を得られることが判明しました。

今回得られた研究成果は、これまで一部の患者にしか使われてこなかった抗エストロゲン薬の適応拡大の可能性を示唆するものであり、抗エストロゲン薬を用いた全がん腫を対象としたドラッグリポジショニング戦略及び免疫チェックポイント阻害剤の治療効果向上を目的とした併用治療戦略の確立に繋がるものと期待されます。

なお、本研究成果は、2023年8月3日（木）公開の British Journal of Cancer 誌にオンライン掲載されました。



抗エストロゲン薬の一種（フルベストラント：FUL）及び免疫チェックポイント阻害剤（αCTLA-4）との併用治療がエストロゲン受容体陰性腫瘍の成長に及ぼす影響。

## 【背景】

エストロゲンは、すべての脊椎動物に存在する性ホルモンで、女性の生殖器官や乳房をはじめとする性の発達に関与しています。エストロゲンの作用は、エストロゲン受容体（ER）によって媒介され、受容体に結合することで細胞の生存及び増殖を促します。ERは卵巣・子宮・乳房などの特定の組織だけでなく、ほとんどの免疫細胞でも発現するため、エストロゲンは非常に広範囲の細胞に作用することができます。

エストロゲンが細胞増殖にも関与することから、エストロゲン-ER経路の調節不全は、乳がんや卵巣・子宮内膜がんの発生に繋がります。実際、早発月経と遅発閉経は乳がん発症率の高さと関連しています。しかし幸いにも、乳がん症例の約75%が診断時にER陽性と判定されており、これらの症例は抗エストロゲン療法により腫瘍退縮が期待できることを意味します。一方、トリプルネガティブ乳がん（TNBC）<sup>\*1</sup>のようなER陰性腫瘍は攻撃的で転移性のものが多く、抗エストロゲン療法も使用できません。さらに、ほとんどのがん治療に対する反応が悪く、腫瘍内の微小環境がもたらす障壁が大きく関係しています。

腫瘍細胞、血管内皮細胞や免疫細胞など様々な細胞を含む腫瘍微小環境<sup>\*2</sup>は腫瘍の運命を支配しています。免疫細胞の浸潤が少ない腫瘍微小環境は予後不良と相関します。一方、多くの免疫細胞、特に、多くの細胞傷害性Tリンパ球（CTL）<sup>\*3</sup>浸潤を伴う腫瘍微小環境は、良好な臨床成績と相関しています。これまでの研究により、エストロゲンがリンパ球のサイトカイン<sup>\*4</sup>産生や活性化レベルを調節でき、試験管内でTリンパ球を介した免疫反応を直接抑制できることが実証されています。さらに、生体内では、妊娠中のエストロゲンレベルの増加が活性化リンパ球を減少させることが報告されています。中でも、最も注目すべきは、男性における免疫チェックポイント阻害剤<sup>\*5</sup>の治療効果が女性よりも高いことです。

以上から、エストロゲンが腫瘍微小環境の調節に関与していることは明らかであり、免疫細胞はエストロゲンによって引き起こされる免疫抑制の潜在的な標的であると考えられます。しかしながら、腫瘍微小環境の免疫細胞に対するエストロゲンの重要性は十分に解明されておらず、本研究ではエストロゲンと抗腫瘍免疫の関係に焦点をあてました。

## 【研究手法】

本研究では、体内のエストロゲン除去を目的に卵巣を切除したマウスと卵巣保有マウスにエストロゲン非感受性がん細胞である4T1（TNBCモデル）やCT26（結腸がんモデル）を皮下接種したのち、各腫瘍の成長を観察しました。また、卵巣切除マウスにエストロゲンを単独投与することで、エストロゲンがエストロゲン非感受性腫瘍の成長に与える影響を観察しました。さらに、体内にTリンパ球を持たないマウスにも同様の実験を行うことで、エストロゲンがエストロゲン非感受性腫瘍の成長にTリンパ球を介した影響を持つかを検証しました。

その後、エストロゲン非感受性がん細胞を皮下接種したマウスに抗エストロゲン薬<sup>\*6</sup>（フルベストラント・タモキシフェン・アナストロゾール）を投与することで、これまで観察されていたエストロゲンのエストロゲン非感受性腫瘍成長に対する影響を無効化できるかを調査し、その腫瘍内における免疫細胞浸潤の変化を解析しました。この解析により、抗エストロゲン薬を投与したマウスの腫瘍内において一貫してCTLが増加及び活性化していることが明らかになったため、ヒト末梢血及びマウス脾臓から採取したCTLに試験管内でエストロゲンを添加、さらに抗エストロゲン薬を追加添加することで、エストロゲンのCTLに対する直接的な影響を検証しました。

腫瘍浸潤 CTLの存在は免疫チェックポイント阻害剤の治療効果を得る上で非常に重要であることが報告されています。そこで、エストロゲン非感受性がん細胞を皮下接種したマウスに対して抗エストロゲン薬と免疫チェックポイント阻害剤の併用療法を試しました。

## 【研究成果】

エストロゲン非感受性がん細胞 (=ER 陰性がん細胞) を卵巣切除マウスに接種すると、卵巣保有マウスと比較して腫瘍の増大が有意に抑制されました。一方で、卵巣切除マウスに腫瘍を接種したのちエストロゲンを投与したところ、腫瘍増殖が促進されました。また、これらの観察結果は、T リンパ球欠損マウスを用いた時には見られなかったことから、エストロゲンが T リンパ球に作用することでエストロゲン非感受性腫瘍の成長を促進していることが明らかになりました。

さらには、エストロゲン非感受性がん細胞を接種したマウスに抗エストロゲン薬を投与すると腫瘍増殖が抑制され、その腫瘍浸潤免疫細胞を解析してみると活性化 CTL が大幅に増加していました。また、ヒト末梢血中及びマウス脾臓中 CTL を用いた実験により、エストロゲンが CTL の増殖と活性化を直接抑制しており、抗エストロゲン薬の添加によりこの抑制を解除できることが判明しました。このメカニズムとして、エストロゲンが CTL のからのインターロイキン (IL) <sup>\*7</sup>-2 産生を減少させ、これにより自己分泌活性化経路が抑制されている可能性が示されました。

抗エストロゲン薬の投与により腫瘍浸潤活性化 CTL を増加させることができたため、最後に、エストロゲン非感受性がん細胞を接種したマウスに対して抗エストロゲン薬と免疫チェックポイント阻害剤の併用療法を行ったところ、劇的な抗腫瘍効果を誘導することができました。

まとめると、エストロゲンが CTL からの IL-2 産生を抑制することで CTL 自身の活性化を阻害しており、抗エストロゲン薬がこの抑制を解除できること、さらには、抗エストロゲン薬の追加投与が免疫チェックポイント阻害剤の効果を大幅に改善できることを明らかにしました。

## 【今後への期待】

抗エストロゲン薬を腫瘍微小環境改善剤として既存治療 (免疫チェックポイント阻害剤や抗がん剤) に追加使用することで抗腫瘍効果を改善できる可能性があります。今後臨床研究などがなされ、抗エストロゲン薬の臨床適応が拡大するドラッグリポジショニング<sup>\*8</sup>戦略の確立が期待されます。

## 論文情報

論文名	Blocking of oestrogen signals improves anti-tumor effect regardless of oestrogen receptor alpha expression in cancer cells (エストロゲンシグナルの遮断はがん細胞におけるエストロゲン受容体アルファの発現にかかわらず抗腫瘍効果を向上させる)
著者名	梶原ナビール <sup>1</sup> 、戈 雲琪 <sup>1</sup> 、清野研一郎 <sup>2</sup> ( <sup>1</sup> 北海道大学大学院医学院、 <sup>2</sup> 北海道大学遺伝子病制御研究所免疫生物分野)
雑誌名	British Journal of Cancer (腫瘍学の専門誌)
DOI	10.1038/s41416-023-02381-0
公表日	2023年8月3日(木)(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)  
TEL 011-706-5532 FAX 011-706-7545 メール seino@igm.hokudai.ac.jp  
URL <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)  
TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

## 【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。治療標的の欠如に起因する難治性が治療における課題であり、他のタイプの乳がんと比較して予後が不良。
  
- \*2 腫瘍微小環境 … がん細胞とともに免疫系細胞、血管系細胞、線維芽細胞などの様々な細胞が作り出す複雑な微小環境のこと。腫瘍の成長を促進する作用を持っていたり、腫瘍に治療薬が届きにくくしたりと、がん治療の障害となる性質を持つ。
  
- \*3 細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) … 宿主にとって異物と認識される細胞 (がん細胞やウイルス感染細胞など) を破壊する役割を果たす免疫細胞。腫瘍微小環境においては、様々な免疫抑制要素によりこの細胞の働きが抑制される。
  
- \*4 サイトカイン … 主に免疫細胞から分泌されるタンパク質の総称。細胞同士の情報伝達を担っている。
  
- \*5 免疫チェックポイント阻害剤 … がん細胞がリンパ球などの免疫細胞からの攻撃を逃れる仕組みを解除する薬剤。免疫チェックポイントとしては、PD-1 や CTLA-4 という分子が知られている。
  
- \*6 抗エストロゲン薬 … エストロゲンがエストロゲン受容体に結合することを妨げることで、がん細胞の増殖を抑える薬。フルベストラント、タモキシフェン、トレミフェン、アナストロゾールなどの薬剤が臨床で使われている。(免疫細胞の表面ではなく) がん細胞の表面にエストロゲン受容体が出ている場合にのみこの治療法が有効とされてきた。
  
- \*7 インターロイキン (IL) … サイトカインの一種。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。
  
- \*8 ドラッグリポジショニング … ヒトでの安全性や体内動態が確認されており、ある疾患の治療薬として既に承認されている薬について、新たな薬効を見だし、別の疾患 (または適応) に対する治療薬として開発する手法。