

PRESS RELEASE (2024/02/15)

平滑筋肉腫の免疫逃避に関わる分子を発見

免疫療法が不応とされてきた転移性平滑筋肉腫の新たな治療法開発に期待

ポイント

- ① 平滑筋肉腫には手術以外の有効な治療方法がなく、遠隔転移例や切除不能例に対する治療には限界がある。また、悪性腫瘍に対する新たな治療薬として近年注目されている免疫チェックポイント阻害薬も、平滑筋肉腫にはほとんど効果がないことが知られている。
- ② 平滑筋肉腫の遠隔転移で最も頻度の多い肺転移では、細胞傷害性 T 細胞の浸潤が著しく減少しており、この免疫逃避には EPCAM という分子が関わっていることを明らかにした。
- ③ これまで有効な治療方法のなかった転移性平滑筋肉腫に対して、EPCAM を標的とした新たな治療方法の開発が期待される。

概要

平滑筋肉腫は四肢や体幹、頭頸部や後腹膜など全身のあらゆる場所に生じ得る悪性軟部腫瘍であり、切除可能であれば手術による外科的切除が有効です。しかし、切除不能なものに対しては有効な治療方法がなく、特に遠隔転移がある場合は 5 年生存率が 20%を下回り、極めて予後不良です。そのため、転移性平滑筋肉腫に対する新たな治療方法の開発が望まれていました。

九州大学大学院医学研究院整形外科教室の金堀将也大学院生（医学系学府博士課程 4 年）、中島康晴教授、松本嘉寛准教授（現在は福島医科大学教授）、廣瀬毅助教（研究当時）、島田英二郎大学院生（現在は Duke 大学へ留学中）、大山龍之介大学院生（医学系学府博士課程 3 年）、形態機能病理学教室の小田義直教授、川口健悟大学院生（医学系学府博士課程 4 年）、九州大学病院整形外科の遠藤誠講師、藤原稔史助教、鍋島央助教らの研究グループは、平滑筋肉腫の遠隔転移で最も頻度の多い肺転移では、抗腫瘍効果をもたらす細胞傷害性 T 細胞（※1）の浸潤が著しく減少しており、この免疫逃避（※2）には EPCAM（※3）という分子が関わっていることを明らかにしました。また、EPCAM を阻害することで細胞傷害性 T 細胞の遊走（※4）が回復することを示しました。

本研究は転移性平滑筋肉腫に対する新たな治療標的を明らかにしたものであり、新たな治療方法の開発が期待されます。また、EPCAM は多くの悪性腫瘍に発現している分子であり、今回の発見が他の悪性腫瘍へ応用されることも期待されます。

本研究結果は英国の科学雑誌「British Journal of Cancer」に 2024 年 1 月 30 日（現地時間）に公開されました。

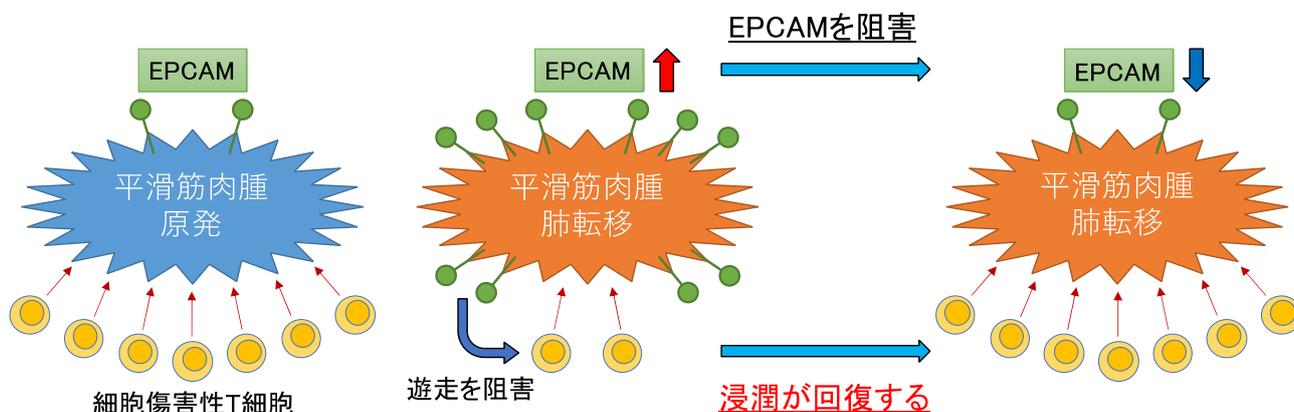


図1 肺転移で発現上昇した EPCAM の阻害により細胞傷害性 T 細胞の遊走が回復する

研究者からひとこと：

本研究により、転移性平滑筋肉腫に対する新たな治療標的が明らかとなりました。新たな治療方法の開発が期待されます。また、今回の知見は他の悪性腫瘍に応用されることも期待されます。

【研究の背景と経緯】

平滑筋肉腫は四肢や体幹、頭頸部や後腹膜など全身のあらゆる場所に生じ得る悪性軟部腫瘍であり、切除可能であれば手術による外科的切除が有効です。しかし、切除不能なものに対しては有効な治療方法がなく、特に遠隔転移がある場合は5年生存率が20%を下回り、極めて予後不良です。そのため、転移性平滑筋肉腫に対する新たな治療方法の開発が望まれていました。

近年、悪性腫瘍に対する新たな治療方法として免疫療法が注目されています。特に免疫チェックポイント阻害薬は、メラノーマ、非小細胞性肺癌、腎細胞癌、頭頸部癌などの悪性腫瘍に対して有効であり、日常診療で広く使用されるようになりました。しかし、悪性軟部腫瘍に対しては効果が限定的であり、特に平滑筋肉腫にはほとんど効果がないことが臨床試験で示されました。

今回私たちは、平滑筋肉腫に対して免疫療法の効果がない原因を突き止め、新たな治療標的を探るべく、最も頻度の多い遠隔転移である肺転移に着目して研究を行いました。

【研究の内容と成果】

平滑筋肉腫の肺転移では、原発と比べて細胞傷害性 T 細胞 (=CD8⁺ T 細胞) の浸潤が著しく減少していることが明らかとなりました (図2)。CD8⁺ T 細胞はがん細胞を攻撃できる、がん免疫において最も重要な免疫細胞であり、平滑筋肉腫においても CD8⁺ T 細胞の浸潤が多いと予後が改善することが分かりました。

平滑筋肉腫の肺転移で CD8⁺ T 細胞の浸潤が減少する原因を突き止めるために遺伝子発現解析を行ったところ、肺転移で発現が上昇している上皮細胞接着因子 (EPCAM) という分子が関わっている可能性が考えられました。これを検証するため、ヒト平滑筋肉腫細胞株の EPCAM を阻害またはノックダウンし、CD8⁺ T 細胞の遊走に影響があるかを調べました。その結果、EPCAM を阻害した場合とノックダウンした場合の両方で、CD8⁺ T 細胞の遊走が有意に増加しました (図3)。

以上の結果から、平滑筋肉腫の肺転移では原発と比べて EPCAM の発現が上昇しており、CD8⁺ T 細胞の浸潤を阻害していることが明らかとなりました。EPCAM を阻害することで CD8⁺ T 細胞の浸潤は回復し、抗腫瘍効果を発揮して予後を改善することが期待されます。

【今後の展開】

EPCAM を標的とした、転移性平滑筋肉腫に対する新たな治療方法の開発が期待されます。また、EPCAM は多くの悪性腫瘍に発現している古くからよく知られている分子ですが、本研究により新たな機能が明らかとなりました。今後、他の悪性腫瘍の研究へ応用されることも期待されます。

【参考図】

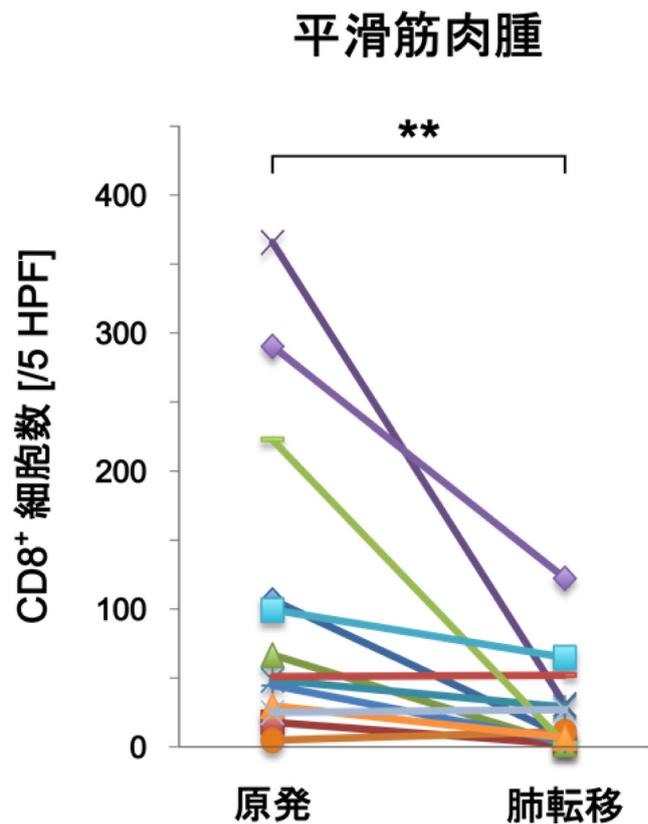
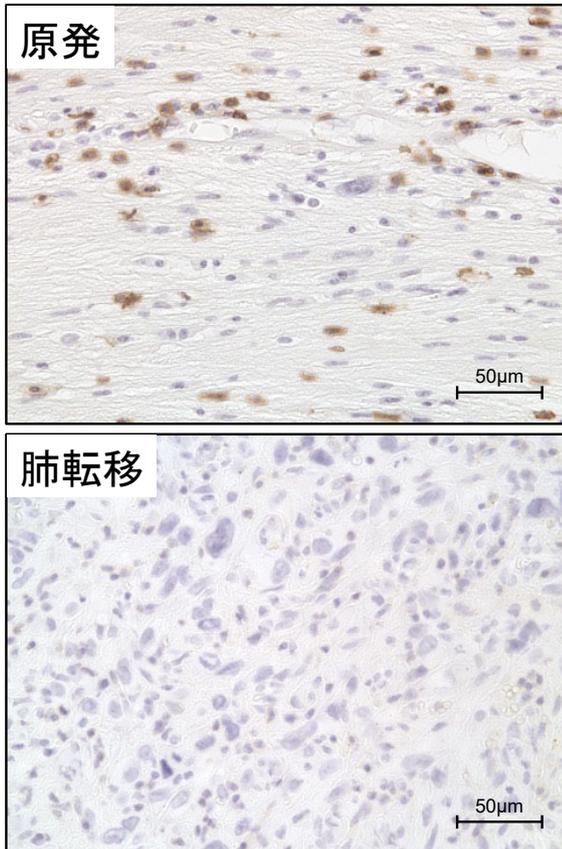


図2 平滑筋肉腫の原発と肺転移における CD8 免疫染色の比較

茶色に染色された CD8⁺ T 細胞の数は、肺転移において著しく減少していた (n=13, p=0.003)。

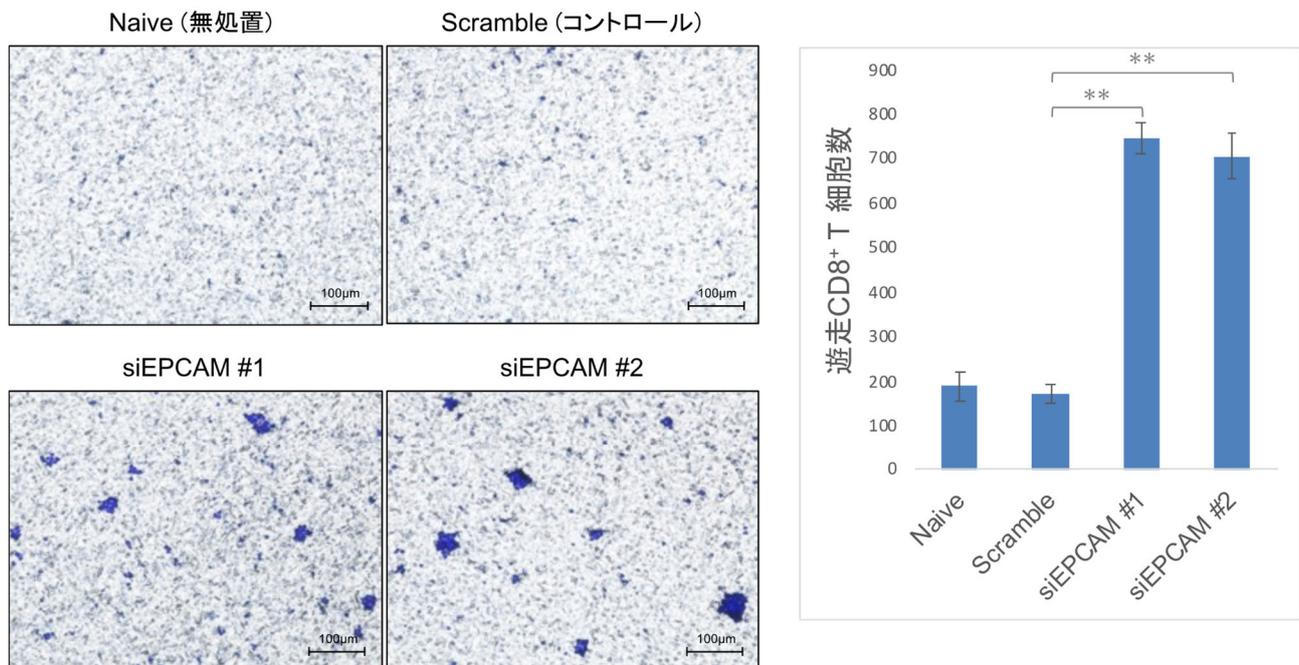


図3 ヒト平滑筋肉腫細胞株を用いた CD8⁺ T 細胞の遊走実験 (トランスウェルアッセイ)

EPCAM をノックダウンした細胞株 (siEPCAM #1, siEPCAM #2) から得られた調整培地に対しては、遊走した CD8⁺ T 細胞 (紫色に染色) の数が著しく増加した。

【用語解説】

(※1) 細胞傷害性 T 細胞

説明・・・T 細胞の一種で、宿主にとって異物になる細胞 (がん細胞など) を認識し、破壊する機能をもつ。細胞表面に CD8 という分子をもつ T 細胞 (=CD8⁺ T 細胞) がリンパ節で活性化され、細胞傷害性 T 細胞となる。腫瘍免疫においては、広義的に CD8⁺ T 細胞と細胞傷害性 T 細胞は同じ意味で扱われる。

(※2) 免疫逃避

説明・・・本来がん細胞は免疫細胞によって監視されており、細胞傷害性 T 細胞をはじめとした免疫細胞によって破壊される。しかし、がん細胞は様々なメカニズムにより、この免疫監視機構から逃れる術を獲得する。これを免疫逃避という。

(※3) EPCAM

説明・・・epithelial cell adhesion molecule を略して EPCAM と呼ばれる (和名：上皮細胞接着分子)。正常組織においても消化管などの正常上皮細胞に発現しているが、大腸がんや乳がんなどの上皮系の悪性腫瘍で高発現している。腫瘍の増殖や転移、がん幹細胞性に関わることが知られている。

(※4) 遊走

説明・・・細胞などが生体内のある位置から別の位置に移動することを指す。細胞傷害性 T 細胞が腫瘍に浸潤するためには、細胞傷害性 T 細胞が血管などから腫瘍内へ遊走する必要がある。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費（JP21K09325, JP23K08700）、日本整形外科学会プロジェクト研究費（JOA-Subsidized Science Project Research 2022-1）の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌： British Journal of Cancer

タイトル： Immune evasion in lung metastasis of leiomyosarcoma: upregulation of EPCAM inhibits CD8⁺ T cell infiltration

著者名： Masaya Kanahori, Eijiro Shimada, Yoshihiro Matsumoto, Makoto Endo, Toshifumi Fujiwara, Akira Nabeshima, Takeshi Hirose, Kengo Kawaguchi, Ryunosuke Oyama, Yoshinao Oda, and Yasuharu Nakashima

D O I : 10.1038/s41416-024-02576-z

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学病院 整形外科 講師 遠藤 誠（エンドウ マコト）

TEL : 092-642-5488 FAX : 092-642-5490

Mail : endo.m.a40@m.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp