

2024 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	ミューラー管由来明細胞がんの腫瘍免疫機構の解明と治療法の検索 ー明細胞がんの相同性と組織型特異性に着目した免疫学的解析ー
キーワード	①卵巣明細胞癌、② 子宮体部明細胞癌、③ 近交系化発癌マウスモデル

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	カシマ ヨウコ 加嶋 洋子
配付時の所属先・職位等 (令和6年4月1日現在)	近畿大学病院医学部 産科婦人科学教室・助教
現在の所属先・職位等	近畿大学病院医学部 産科婦人科学教室・助教
プロフィール	2014年に福岡大学医学部を卒業。練馬総合病院、高砂市民病院、明石医療センターにて研修を終了し、千船病院、明石医療センターにて勤務後2021年から近畿大学産科婦人科学教室で臨床医として勤務。2023年より4年間同学大学院で婦人科癌研究を行い、現在も継続している。

1. 研究の概要

卵巣や子宮体部を原発とする明細胞がんは、子宮内膜を起源とする Müllerian clear cell carcinoma (MCCC) という疾患群として考えることができる。進行・再発 MCCC は、発生臓器によらず予後不良であり、新規治療戦略が必要である。近年、免疫チェックポイント阻害薬 (Immune checkpoint inhibitor; ICI) が注目を集めており、卵巣がんや子宮体がんに対する臨床試験でも、明細胞がんという組織型が ICI 奏効のバイオマーカーであることを示唆するデータが示されてきている。一方で、なぜ明細胞がんでは ICI が奏効しうなのか、メカニズムは明らかでない。また、進行・再発子宮体がんでは、すでに ICI とマルチキナーゼ阻害薬の併用が保険適用され、さらに、ICI と化学療法との併用の有効性も示されている。免疫療法を併用する治療の選択肢が増えていく中で、どのような症例に、どの組み合わせで治療を行うのが最適かは全くわかっていない。

卵巣や子宮体部を原発とする明細胞がん (Müllerian clear cell carcinoma; MCCC) は難治性であり、進行・再発例は著しく予後不良である。化学療法のみでは予後の大きな改善は得られず、アンメット・メディカル・ニーズがあった。

最近、治癒不能な子宮体癌に対する抗 PD-1 抗体とマルチキナーゼ阻害薬の併用の臨床試験 (KEYNOTE-775) において、抗 PD-1 抗体単独では効果が得られにくい MMR proficient 群に対する有効性が示され (Makker V, N Engl J Med 2022)、実臨床で使用されはじめている。この試験のサブグループ解析で、明細胞がんでは抗 PD-1 抗体とマルチキナーゼ阻害薬の併用が特に有効である可能性が報告された。また、直近では、進行・再発子宮体癌に対して、抗 PD-1 抗体と標準化学療法の併用が無増悪生存期間を延長させることが相次いで報告された (Eskander RN, N Engl J Med 2023, Mirza MR, N Engl J Med 2023)。今後、子宮体部明細胞がんに対して免疫療法を行う機会が増えると予想される中で、どのような症例にどのような組み合わせで治療を行うのが最適かは未知である。

2. 研究の動機、目的

卵巣明細胞がんも、ICI の臨床データから、他の組織型と比較して免疫療法が奏効しやすい可能性が示唆されており (Hamanishi J, J Clin Oncol 2015, Sia TY, Int J Gynecol Cancer 2022)、さらに、子宮体部明細胞がんと同様に抗 PD-1 抗体とマルチキナーゼ阻害薬の併用が有効な症例があることが報告されている (Calo CA, Gynecol Oncol Rep 2023, McNamara B, Gynecol Oncol Rep 2023)。しかし、治療の個別化につながる薬剤奏効の機序は解明されていない。本研究では、MCCC の原発巣によらない相同性と組織型としての特異性を明らかにするとともに、ARID1A・PIK3CA 遺伝子の共変異により誘導される MCCC マウスモデルを用いて、ICI とマルチキナーゼ阻害薬や化学療法との併用による腫瘍免疫の変化を明らかにし、治療選択の最適化を目指すことを目的とした。日本では卵巣がんに対する ICI の投与は限られており、欧米でも明細胞癌の症例は少ないため、ヒトサンプルを用いた解析は難しい。明細胞癌の腫瘍免疫機構を解明し、臨床応用していくためには、*in vivo* での解析が必要だが、これまで腫瘍免疫の実験が可能な CCC 動物モデルや細胞株がなかったため、詳細な研究は行われてこなかった。しかし、申請者らの研究グループではヒト卵巣明細胞がん 10 例、子宮体部明細胞がん 5 例の新鮮検体を前向きに収集し、RNA/DNA シーケンシングと解析を同様に行う。当院の手術症例は、卵巣明細胞がんが約 10 例/年、子宮体部明細胞がんが約 1-2 例/年あり、研究期間中のサンプル集積が可能であること、また、マウスモデルとして、Cre/loxP をベースとし、Cre アデノウイルスの同所性投与によって、MCCC で高頻度に見られる ARID1A 遺伝子の機能喪失変異と PIK3CA 遺伝子の機能活性変異を引き起こし、発癌させるものを使用することで *in vivo* での解析が可能である。本研究の成果は、腫瘍免疫学の画期的な知見になると考えられる。

3. 研究の結果

C57BL/6 マウスの背側皮下に子宮体癌細胞株を移植し、子宮体癌のプレクリニカルモデルマウスを作製した。マウスは以下の 6 群に分けて治療実験を行った：①コントロール群、②レンバチニブ単独投与群 (Len)、③抗 PD-1 抗体単独投与群 (PD-1)、④レンバチニブ+抗 PD-1 抗体併用群 (Len+PD-1)、⑤パクリタキセル+カルボプラチン併用群 (chemo)、⑥chemo+抗 PD-1 抗体併用群 (chemo+PD-1)。

治療 24 日目において、腫瘍体積はコントロール群と比較して、Len 群 ($p<0.05$)、Len+PD-1 群 ($p<0.01$)、chemo+PD-1 群 ($p<0.005$) で有意に縮小しており、特に Len+PD-1 群で最も顕著な腫瘍増大抑制効果が認められた。全生存率においても、Len 群、chemo+PD-1 群 ($p<0.05$)、Len+PD-1 群 ($p<0.0001$) でコントロール群と比較して有意な延長が見られ、Len+PD-1 群で最も良好な予後が得られた。

chemo 群でも腫瘍抑制効果は確認されたが、早期よりおそらく副作用による体重減少が観察され、生存期間の延長は有意ではなかった。

RNA シーケンスおよび免疫染色 (IHC) を用いた腫瘍組織の解析では、Len 群および Len+PD-1 群において血管新生抑制が確認され、Ido1 の発現も有意に低下していた ($p<0.01$, $p<0.001$)。また、腫瘍内浸潤 CD8+ および CD4+T 細胞は Len 投与によって増加し、chemo 群および chemo+PD-1 群でも有意な増加が見られた ($p<0.001$)。

PD-L1 の発現は Len 群でコントロール群と比較して上昇傾向を示し、Len+PD-1 群では有意な上昇が認められた ($p<0.01$)。腫瘍内マクロファージに関しては、Len 単独および Len+PD-1 群で浸潤細胞の減少がみられ、とくに M2 様マクロファージ (CD206+) の減少が顕著であった。

Ido1 の発現低下は Len 投与群でのみ確認され、chemo 群では認められなかったことから、レンバチニブと化学療法では作用機序が異なると考えられる。IL-6 は STAT3 経路を活性化し、免疫抑制性分子 (IDO1 や PD-L1 など) の発現を誘導することが知られており、Len は VEGFR・

FGFR の阻害を通じて腫瘍微小環境における IL-6 の分泌を低下させると推察される。IL-6/STAT3 経路は M2 マクロファージ、制御性 T 細胞、IDO1 の誘導に関与し、腫瘍免疫抑制環境の形成に寄与する。実際に CD206+細胞が Len 投与により減少していることから、STAT3 経路が抑制されている可能性が高いと考えられる。

今後は、Ido1 と Len の関連性に着目し、さらなる検証実験を進めていく予定である。



4. 研究者としてのこれからの展望

今まで研究者として実験を行って来ず、大学院生になって初めて研究を開始した。初めは右も左もわからずただ他の研究者の真似や手伝いを行っていたが、自分がメインで行っていくようになっていく。

今後さらに積極的に学会に参加、また論文を作成したい。また、これらの知見を臨床応用へとつなげるトランスレーショナルリサーチをさらに推進し、より実用的かつ患者さんに還元できる研究を展開していきたいと考えている。女性の健康と命を守るがん治療の発展に少しでも貢献できるよう、基礎と臨床の架け橋となる研究を続けていきたい。そして将来的には、患者さん一人ひとりに最適な治療が届けられる時代を実現するために、研究者として努力を重ねていく。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

このたびは、私の研究にご協力をいただきまして、心より御礼申し上げます。

本研究は、進行・再発子宮体癌に対する新たな治療戦略の確立を目指し、免疫チェックポイント阻害薬と分子標的薬の併用療法が腫瘍免疫環境に与える影響を明らかにすることを目的としています。近年、がんの治療は「延命」から「治癒」へと進化しつつあり、私たちの研究もその一端を担うものと自負しております。

今回の成果からは、レンバチニブと抗 PD-1 抗体の併用が、腫瘍免疫抑制環境を改善し、治療効果を高める可能性が示唆されました。この知見は、臨床応用へとつながる重要なステップであり、今後の患者さんの生活の質の向上や治療選択肢の拡大に寄与すると考えています。

こうした研究は、皆さまからの温かいご支援なくして成し得ません。引き続き、患者さんとそのご家族が希望を持って未来を描ける医療の実現を目指し、研究に邁進してまいります。どうか今後とも変わらぬご理解とご支援を賜りますよう、お願い申し上げます。