



# がん幹細胞を標的とした革新的がん治療法の確立

## —がん幹細胞の治療高感受性化の実現—

### 1. 研究の目的

白血病幹細胞はがんの発症起点であり、供給源でもある。抗がん剤は、活動的ながん細胞には作用するが、静止状態にあるがん幹細胞には効果が薄い。つまり、治療によってがん細胞が現在の技術では検出限界以下に至った場合でも、治療抵抗性白血病幹細胞が極僅かに残存してしまうことが再発の原因であり、完治を困難にしている最大の要因である。この幹細胞の静止状態は、ニッチと呼ばれる細胞との緊密な接着により誘導される。したがって、もしがん幹細胞をニッチから離脱させ静止状態を解除できれば、抗がん剤に対する治療抵抗性が減弱し『高感受性化』するので、がん幹細胞の完全な排除を実現する理想的な治療法が確立することが期待出来る。

研究代表者らは、ニッチ因子である TGF- $\beta$  が幹細胞の PAI-1 発現を強力に誘導すること、そしてその PAI-1 が幹細胞に運動能を付与する因子である膜型メタロプロテアーゼ (MT1-MMP) の活性を抑制するため、幹細胞の運動能が制限されることを明らかにした。すなわち、ニッチから離脱しないように幹細胞を繋ぎ止めている主要な因子は PAI-1 であることを突き止めた

(Blood, 2017)。本研究は、TGF- $\beta$  が誘導する PAI-1 によって白血病幹細胞がニッチに留まることが治療抵抗性の根本原因であるという仮説に基づき『ニッチからの離脱によるがん幹細胞の治療高感受性化』によりがんの撲滅を実現する斬新で独創的ながん治療コンセプトの確立を目指す。

### 2. 研究の計画

これまでの2年間のマウス実験で得られた知見をヒトに応用するためには、ヒトにおいても同様の理論が成り立つことを証明する必要がある。そこで、課題(1)と(2)によりマウス実験によって得られた知見がヒトにおいても再現することの確認を試みた。さらに、PAI-1 阻害剤の新規抗腫瘍作用として、がん免疫活性化効果を見出したので、課題(3)でその機序の解明や治療効果を検討した。

- (1) ヒト白血病マウスでの有効性の検証
- (2) 患者検体を利用した白血病幹細胞解析
- (3) PAI-1 阻害剤によるがん免疫活性化誘導の検討

### 3. 研究の成果

- (1) ヒト白血病マウスでの有効性の検証
  - ・慢性骨髄性白血病患者の骨髄細胞から白血病幹細胞を回収し、超免疫不全マウスである NOG マウスに移植することによるモデル動物の作製を試みたが、生着率が低く、治療効果の検討には不十分であった。
- (2) 患者検体を利用した白血病幹細胞解析
  - ・慢性骨髄性白血病患者の白血病幹細胞を解析したところ、白血病幹細胞では TGF- $\beta$  シグナルが亢進し、PAI-1 を高発現していることを見出した。
- (3) PAI-1 阻害剤によるがん免疫活性化誘導の検討
  - ・PAI-1 の新規機能として免疫チェックポイントの発現制御を見出した。悪性黒色腫や大腸癌のモデルマウスに免疫チェックポイント阻害剤とともに PAI-1 阻害剤を併用投与すると著明な腫瘍退縮効果が得られることを見出した。

#### 4. 研究の反省・考察

白血病幹細胞における TGF- $\beta$ -PAI-1 シグナルの活性化は、マウス白血病幹細胞と同様の現象であり、マウス実験によって得られた知見をヒトに応用できる可能性が高いことを示唆する。白血病モデルマウスの作製は不調であったが、最近新たに開発された免疫不全マウスは、NOG マウスよりも生着効率が良いことが明らかとなっており、今後はそのマウスを用いて引き続き検討を行いたい。PAI-1 阻害剤が免疫チェックポイント阻害剤の効果を増強する知見は重要で、本剤が白血病だけでなく、現在免疫チェックポイント阻害剤が適用されている多くの難治性悪性腫瘍に適応拡大が期待できる。

#### 5. 研究発表

##### (1) 学会誌等

- ① Imai J, Yahata T, Ichikawa H, Ibrahim AA, Yazawa M, Sumiyoshi H, Inagaki Y, Matsushima M, Suzuki T, Mine T, Ando K, Miyata T, Hozumi K. Inhibition of plasminogen activator inhibitor-1 attenuates against intestinal fibrosis in mice. *Intest Res.* 2020; 18: 219-228. IF: 2.17.
- ② Watanabe N, Kidokoro M, Tanaka M, Inoue S, Tsuji T, Akatsuka H, Okada C, Iida H, Okada Y, Sato T, Yahata T, Hirayama N, Nakagawa Y, Inokuchi S. Podoplanin is indispensable for cell motility and platelet-induced epithelial- to-mesenchymal transition-related gene expression in esophagus squamous carcinoma TE11A cells. *Cancer Cell Int.* 2020; 20:263. IF: 2.41.
- ③ Yahata T\*, Ibrahim AA, Hirano KI, Muguruma Y, Naka K, Hozumi K, Vaughan DE, Miyata T, Ando K. Targeting of plasminogen activator inhibitor-1 activity promotes elimination of chronic myeloid leukemia stem cells. *Haematologica.* 2021; 106: 483-494. IF: 7.57. \*corresponding author.
- ④ Harada K, Yahata T\*, Onizuka M, Ibrahim AA, Kikkawa E, Miyata T, Ando K. Plasminogen activator inhibitor type-1 is a negative regulator of hematopoietic regeneration in the adipocyte-rich bone marrow microenvironment. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021; 557: 180-186. IF: 2.99. \*corresponding author.
- ⑤ Harama D, Yahata T, Kagami K, Abe M, Ando N, Kasai S, Tamai M, Akahane K, Inukai T, Kiyokawa N, Ibrahim AA, Ando K, Sugita K. IMiDs uniquely synergize with TKIs to upregulate apoptosis of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia cells expressing a dominant-negative IKZF1 isoform. *Cell Death Discov.* 2021; in press.

##### (2) 口頭発表

- ① 今井 仁、八幡 崇、他7名、Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1)制御による腸管線維化抑制の検討、第47回日本潰瘍学会、2021年1月

##### (3) 出版物

なし