



大阪科学・大学記者クラブ 御中  
(同時資料提供先：科学記者会)

2020年8月5日  
大阪市立大学

効果的な治療法開発へ！

## 肝がん既存治療のメカニズムの一端を解明 ～将来の免疫チェックポイント阻害剤との併用治療に期待！～

### <本研究のポイント>

◇肝がん患者において、既存治療である血管新生阻害剤または TACE などが、早期にがん微小環境の免疫状態に影響を与えていることを明らかにした。

◇肝がんでは、免疫チェックポイント阻害剤に既存治療を併用することで、相乗効果が得られることが期待される。

### <概要>

大阪市立大学大学院医学研究科・肝胆膵病態内科学の河田則文教授、榎本大准教授、小田桐直志病院講師らの研究チームは、レンバチニブという血管新生阻害剤または肝動脈化学塞栓術（TACE）で治療を受けた肝がん患者の血液で、16種類の可溶性免疫チェックポイント分子※1を測定したところ、治療導入の1週間後に早くも複数の分子の濃度が有意に変化していることを発見しました。この発見は、肝がんに対しては既存の治療法であっても、がん微小環境の免疫状態に影響を与えている可能性を示しています。

肝がんは、日本で年間3万人近くが亡くなる重要な疾患であり、治療法について研究が進められています。がん免疫療法である免疫チェックポイント阻害剤※2は様々ながんで使われ効果をあげていますが、肝がんにおいては単剤での効果は認められていません。今回の研究成果より、肝がんに対しては免疫チェックポイント阻害剤に血管新生阻害剤または TACE などの既存治療を併用することで相乗効果が得られる可能性が期待されます。

本研究成果は2020年7月24日(金)21時(日本時間)に国際学術誌「Cancers」(IF=6.126)に掲載されました。

### 研究者からのコメント

最近のがん治療の進歩は目覚ましく、難治がんと考えられてきた肝がんも例外ではありません。免疫チェックポイント阻害剤の使用も臨床試験が進行中です。今回の成果を足掛かりに、有効な併用薬の開発や治療効果予測のための検査法に繋がるよう研究を継続したいと思います。



小田桐 直志病院講師

※1 免疫チェックポイント分子…自己の細胞や組織への不適応な免疫応答や過剰な炎症反応を抑制する分子群。

※2 免疫チェックポイント阻害剤…腫瘍免疫をつかさどるリンパ球の一種であるT細胞の抗腫瘍活性を活発にさせることで、がん細胞の排除を促す新しいタイプのがん治療薬。

## ■掲載雑誌情報

【雑誌名】 Cancers (IF = 6.126)

【論文名】 Early change in the plasma levels of circulating soluble immune checkpoint proteins in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated by lenvatinib or transcatheter arterial chemoembolization

【著者】 Naoshi Odagiri, Hoang Hai, Le Thi Thanh Thuy, Minh Phuong Dong, Maito Suoh, Kohei Kotani, Atsushi Hagihara, Sawako Uchida-Kobayashi, Akihiro Tamori, Masaru Enomoto, and Norifumi Kawada

大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学

【掲載 URL】 <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/8/2045>

## <研究の背景>

従来から肝がんに対する治療法として、外科手術、ラジオ波焼灼療法、肝動脈化学塞栓術 (TACE) などが行われてきました。これに加え全身化学療法として、2009年にソラフェニブが承認されて以降、レゴラフェニブ、レンバチニブ、ラムシルマブなど、がん細胞が増殖するために必要な血流を遮断する血管新生阻害剤が使われています。

一方、近年はがん免疫療法も目覚ましく進歩しています。一例として、2018年にノーベル医学生理学賞を授与された京都大学の本庶佑名誉教授と米テキサス大学のジェームズ・アリソン教授は、免疫の司令塔であるTリンパ球表面にPD-1またはCTLA-4という分子を発見し、これをもとにオプジーボ®など免疫チェックポイント阻害剤が開発されました。残念ながら肝がんに対して免疫チェックポイント阻害剤は承認されていませんが、血管新生阻害剤やTACEなど既存治療を併用することで相乗効果が得られ、今後、第一選択薬になる可能性があります。

こうした既存治療と免疫チェックポイント阻害剤の併用治療については臨床試験でも有望な結果が出ている一方、これら既存治療ががん微小環境の免疫状態にどのように影響しているのかについては不明な部分が多いのが現状です。

## <研究の内容>

研究チームは、血管新生阻害剤レンバチニブまたはTACEで治療を受けた肝がん患者さんの血液で、PD-1、CTLA-4をはじめ16種類の可溶性免疫チェックポイント分子の濃度を測定しました。

その結果、①レンバチニブで治療を行った患者さんでは、1週間後に早くもsCD27が有意に低下、sCD40、sTIM-3が有意に上昇していることが分かりました(図1)。また、各免疫チェックポイント分子の変化に関する相関を解析したところ、sCTLA-4とsCD86/sCD80、sPD-1とsPD-L1など、受容体とリガンドの関係にある分子同士で相関がみられました(図2)。

これらの結果は、血管新生阻害剤であるレンバチニブが、がん微小環境の免疫状態に影響している可能性を示しています。②TACE治療例でも、sCD27、sCD40、sTIM-3含む8種類の可溶性免疫チェックポイント分子の濃度が変化していることも分かりました(図3)。この結果は、TACEもまたがん微小環境の免疫状態に影響を与える可能性を示しています。

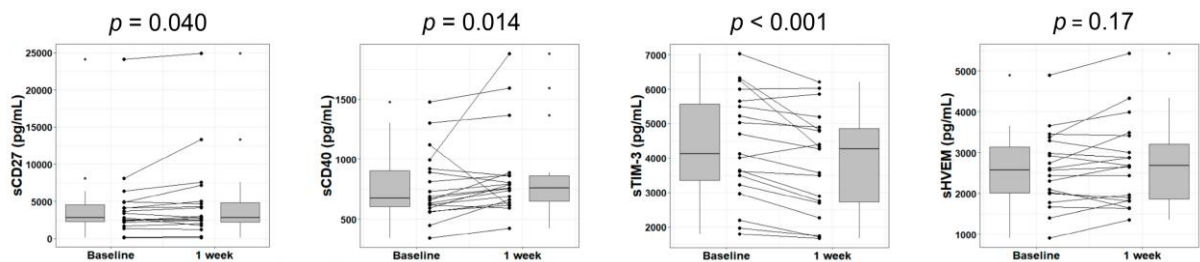


図 1. レンバチニブ治療開始 1 週後の肝がん患者さんの血液中免疫チェックポイント分子の変化  
治療開始早期の段階で sCD27 は有意に低下し、sCD40、sTIM-3 は有意に上昇していることが分かりました。

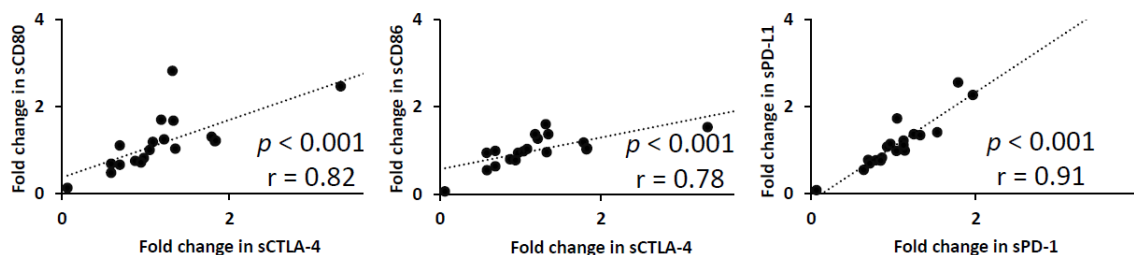


図 2. レンバチニブ治療開始 1 週後の肝がん患者さんの血液中免疫チェックポイント分子間の変化の相関  
sCTLA-4 と sCD-80/sCD-86、sPD-1 と s PD-L1 など、受容体とリガンドの関係にある分子同士の変化に相関がみられました。

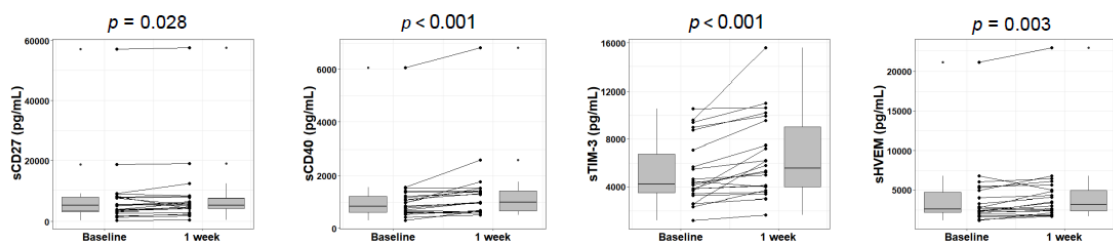


図 3. TACE 治療 1 週後の肝がん患者さんの血液中の免疫チェックポイント分子の変化  
上図の 4 分子を含む 8 種類の可溶性免疫チェックポイント分子の濃度が有意に変化していることが分かりました。

### <今後の展開>

研究チームでは以前に血管新生阻害剤であるソラフェニブでも同様の解析を行い、ソラフェニブががん微小環境の免疫状態に影響を与えることを示しています※3。今回の結果からレンバチニブや TACE による治療もがん微小環境への作用を有していることが分かりました。これらの治療法のがん微小環境修飾機序をより詳細に解析することで、今後、血管新生阻害剤や TACE と免疫チェックポイント阻害剤を併用した、より効果的な肝がん治療法が開発できる可能性が考えられます。

免疫チェックポイント阻害剤は一部の患者さんに著効が得られる反面、その効果が予測しにくいこと、重篤な副作用がみられる場合があること、薬価が高いことなどが問題になっています。先行研究では、特定の分子の変動が患者さんの予後予測に有用であったことも見出しています※3。研究チームでは今回の研究成果を足がかりに、より効果的な血管新生阻害剤や TACE と免疫チェックポイント阻害剤との併用治療の開発、より精度が高く治療効果を予測

できるマーカーの開発につなげたいとしています。

※3 Dong MP, Enomoto M, Thuy LTT, et al. Clinical significance of circulating soluble immune checkpoint proteins in sorafenib-treated patients with advanced hepatocellular carcinoma. Sci Rep. 2020;10(1):3392. Published 2020 Feb 25. doi:10.1038/s41598-020-60440-5

#### <資金情報>

本研究は下記の資金援助を得て実施されました。

科研費『活性化星細胞はサイトグロビンを介して肝細胞のがん化に直接的に関与するか?』(19H03641)、科研費『Cytoglobin overexpression inhibits liver fibrosis and cancer development via anti-oxidant function』(19K08428)

#### 【研究内容に関する問合せ先】

大阪市立大学大学院 医学研究科 肝胆膵病態内科学

担当：准教授 榎本 大

TEL：06-6645-3905

E-mail：[enomoto-m@med.osaka-cu.ac.jp](mailto:enomoto-m@med.osaka-cu.ac.jp)

#### 【ご取材に関する問合せ先】

大阪市立大学 広報課

担当：上嶋

TEL：06-6605-3411

E-mail：[t-koho@ado.osaka-cu.ac.jp](mailto:t-koho@ado.osaka-cu.ac.jp)