

前立腺癌における血管内皮間葉転換が癌微小環境へ与える影響の理解と免疫治療への応用

愛知県がんセンター 病院

泌尿器科部 医長 北野剛士

愛知県がんセンター 病院

泌尿器科部 部長 小島崇宏

1. 研究の背景・目的

前立腺癌はアンドロゲン受容体を介した増殖シグナルにより、増殖、浸潤をするため、アンドロゲンの遮断により増殖の抑制を図ることが治療手段として用いられてきた。しかし、アンドロゲン遮断療法の効果は永続せず、その後に治療抵抗性となり去勢抵抗性前立腺癌の病態となる。去勢抵抗性前立腺癌は難治性であり、最終的には1-2年前後で前立腺癌死に至る病態である。免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor; ICI) の開発が進んでいるが、前立腺癌はICIによる治療効果は他癌腫より低い。これは、前立腺癌の多くが“Immune cold”な腫瘍微小環境であることが原因と考えられており、この分子機序の理解が治療効果の改善には必要とされている。

前立腺組癌発生母地と思われる腺上皮細胞は、前立腺間質に囲まれており、前立腺間質には血管内皮細胞、免疫細胞、線維芽細胞等が含まれている。これら上皮と間質細胞間では液性因子を介した相互反応が起こっている[1]。代表的な液性因子として TGF- β , Wnt ligands, IL-6, が存在する[2]。間質に存在するマクロファージや線維芽細胞から分泌される TGF- β の増加により炎症反応は抑制的に制御される[3]。

申請者らは、これまで前立腺癌の間質細胞からの影響による神経内分泌化に着目して研究を行ってきた[4]。その研究の中で、前立腺癌上皮細胞から分泌される液性因子 (IL1 β , TGF- β 2) により血管内皮細胞が線維芽細胞様に変化 (endothelial-mesenchymal transition; EndMT) し、免疫担当細胞に作用する蛋白やインターロイキン群の RNA 発現が増加することを発見した。これらの結果には、IL-6 や TGF- β 1 が含まれており、血管内皮細胞の EndMT が免疫抑制性の微小環境形成に関わる可能性が示唆され、今回前立腺癌の ICI 耐性メカニズムを明らかにして、ICI 治療抵抗性の機序の一端を解明することが目的である。

2. 研究の対象ならびに方法

本研究では、ヒト前立腺癌組織から得られた癌細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞、免疫担当細胞の初代培養系を再確認する。MRI にて前立腺癌病変をターゲット生検し、初代培養によって癌上皮細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞、免疫担当細胞を樹立する。愛知県がんセンターでは 7-8 例/月の前立腺ターゲット生検を行っており、検体数の確保は十分であり、針生検で得られた生検組織を *in vitro* 実験に使用することとする。同一個体においてグリソンスコアが複数ある場合には、各スコア別に得られた細胞群を記録し保存しておく。ヒト前立腺癌細胞株と T リンパ球の反応を観察する *in vitro* の共培養系において、同定された EndMT 由来の液性因子を添加することで T リンパ球の癌細胞への腫瘍免疫が低下することを検証する。さらにその液性因子の活性を阻害剤によって抑制して、癌細胞に対する腫瘍免疫が維持されるかどうか検証する。以上の解析から、EndMT が生じた血管内皮細胞より分泌する液性因子が、T リンパ球の活性化を抑制する分子機序を明らかにする。

3. 研究結果

上記の分子機序を明らかにするために、ヒト前立腺癌細胞株から同一個体における *in vitro* での免疫実験系を確立する必要がある。我々は、長期培養を可能とした前立腺癌患者由来細胞を用いた個別化生物モデルを作成したため学会発表をおこなった。

4. 考察

個別化生物モデルを作成することで、血管内皮細胞、線維芽細胞、T 細胞を FACS によるソーティングにより得ることにより、同一個体における *in vitro* での免疫実験系を確立され、これら免疫系を評価できる実験系を有することにさらなる独創性があると考え。申請者らは、血管内皮細胞を用いた研究の中で、前立腺癌上皮細胞から分泌される液性因子により血管内皮細胞が線維芽細胞様に変化し、免疫抑制因子を誘導することを確認しており、本研究により、前立腺癌血管内皮細胞の EndMT が免疫抑制性に関わることが明らかになれば、治療抵抗性の克服において新たな知見を提供することができる。

5. 文献

- 1) Bhowmick NA, Chung LW, Qian J, Roberts AB, Dong J, Isaacs WB, Casey RW, Miao L, Cunha GR : Transforming growth factor- β 1 mediates epithelial to mesenchymal transition through a paracrine mechanism in tumorigenesis, Science, 303 (5657) :

848–851、2004

- 2) Smith TT、Stewart SA、Saeed M、Nair V、Puschnik AS : Mammalian retrovirus-like protein PEG10 packages its own mRNA and can be pseudotyped for mRNA delivery、Molecular Therapy、31 (1) : 83–93、2023
- 3) Tauriello DVF、Sancho E、Murillo MM、Cardona A、Freitag J、Moeslein FM、Wilson SR、Harmon C、Martinez-Sabadell A、Gonzalez-Navarrete I、et al. : Targeting TGF β in cancer: mechanisms of immune evasion, stromal resistance and targeting strategies、Nature Reviews Cancer、22 (12) : 682–700、2022
- 4) Kato M、Placencio-Hickok VR、Madhav A、Zhang T、Hsieh MH、Uwamariya C、Benitez J、Chen Y、Gilbertson S、Wang Y、Al-Ahmadie HA、Tickoo SK、Gudas LJ、Zhou XK、Giannakakou P : Heterogeneous cancer-associated fibroblast population potentiates neuroendocrine differentiation and castrate resistance in a CD105-dependent manner、Oncogene、38 : 716–730、2019

6. 研究発表

Development of an individualized preclinical model using a long-term primary culture from prostate cancer needle biopsies

Goshi Kitano, Ryota Ikadai, Manabu Kato, Waki Hosoda, Chitose Oneyama, Akihito Inoko, and Takahiro Kojima

第112回日本泌尿器科学会総会 2025年4月17日