

膵がん悪液質に関連する因子に関する検討

国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院 薬剤部
 国立研究開発法人 国立がん研究センター先端医療開発センター
 バイオマーカー探索トランスレーショナルリサーチ分野

鈴木秀隆
 Hidetaka Suzuki

1. はじめに

我が国における膵がんの年間死亡者数は2019年で約3万6千人であり、がん種別の死亡数では第4位である。膵がん患者全体の5年生存率は9.9%であり、年間あたりの罹患数は死亡数にほぼ同数であるため、致死率の高い腫瘍性疾患として知られている。¹⁾ がん悪液質は、体重減少・骨格筋減少を主徴とする複合的な代謝異常であり、膵がん患者の71.3%に認められ、²⁾ 主な死因のひとつである。³⁾ コンセンサスに基づいた悪液質診断基準が2011年に設けられ、悪液質の治療開発が活発となっている。⁴⁾ 悪液質の原因となる悪液質腫瘍因子には、腫瘍浸潤促進因子と悪液質促進因子がある。⁵⁾ 著者は、腫瘍浸潤促進因子を考える上で、膵がん悪液質に伴う全身性炎症反応に着目し、⁶⁾ 膵がんのほぼ全例に起こり、全身性炎症反

応を惹起する腫瘍細胞の神経浸潤を研究対象とした。また、悪液質促進因子として、食欲不振との関連性が多数報告されており、その抗体が食欲不振改善効果を有することが示されている growth differentiation factor 15 (GDF-15) に着目した。

がん悪液質に関する研究を構築する上で、医薬品開発におけるアカデミアの役割を考えた。医薬品開発は、「標的探索」、「化合物合成」、「非臨床試験」、「臨床試験」の流れで進められ、その全てを通過した医薬品が承認され、実臨床にて使用される。基礎研究は、主にアカデミア（大学・医療機関等）が実施し、その情報を製薬企業へ提供する。応用研究から臨床試験までの工程は、化合物最適化や薬効安全性薬物動態評価などの技術を有する製薬企業が多くを担う。⁷⁾ 一方で、開発対象の医薬品の効果をより適切に評価できる臨床試験

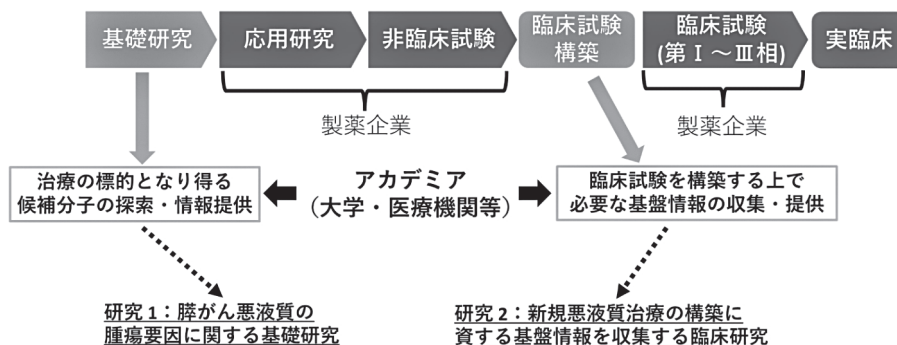


図1 本研究の位置づけ

の構築のために必要な臨床情報の提供は、アカデミア（医療機関）の役割である。そこで著者は、がん悪液質に対する新規治療開発に対し、アカデミアの立場として、がん悪液質に関わる腫瘍因子の分子機序の解明（研究1：膵がん悪液質の腫瘍要因に関する基礎研究）、及び臨床試験構築のための基盤的情報収集（研究2：新規悪液質治療の構築に資する基盤情報を収集する臨床研究）を目的としたトランスレーショナル研究を計画した（図1）。本稿では、Postdoctoral Award 受賞講演で紹介した研究1について述べる。

2. 研究1：膵がん悪液質の腫瘍要因に関する基礎研究—Interleukine-6/gp130経路による膵がん神経浸潤の促進—

膵がん悪液質は、初診時より高頻度に認められ、病期分類に関わらず悪液質頻度が一定であることから、原発巣での腫瘍因子が原因として有望であると考えられる。膵がんのほぼ全例に起こる腫瘍細胞の浸潤様式である神経浸潤は、腫瘍が腺管構造を形成しながら、神経周膜と神経内膜の間にある神経周囲腔を連続伸展する浸潤様式であり、⁸⁾骨格筋萎縮や体重減少、全身性炎症反応といった悪液質症状を引き起こす。⁹⁾腫瘍が浸潤する神経には神経修復などに関与する神経栄養因子が豊富に存在し、¹⁰⁾神経栄養因子の中に全身性炎症を惹起する炎症性サイトカインである interleukine-6 (IL-6) がある。¹¹⁾そのため、膵がん悪液質との関

連が深い神経浸潤を促進する腫瘍浸潤促進因子が IL-6 であるとの仮説を構築し、膵がん神経浸潤の分子機序について検討を行った。IL-6 シグナル経路は、膵がん原発巣のみならず神経浸潤部でも活性化しているとされる。¹²⁾神経浸潤は、高度となると切除不能に陥り、疼痛・悪液質の原因となる予後不良因子であるため、^{9,13)}神経浸潤の治療開発研究は臨床意義が高く、国立がん研究センターで確立された神経浸潤の臨床病理学的特徴を再現する膵がん神経浸潤モデルマウス (N-inv モデル)¹⁴⁾を用いることで確実性の高い成果が期待できる。

本研究の目的は、N-inv モデルを用いて、IL-6 シグナル経路の活性と神経浸潤との関連性を検討することである。N-inv モデルはヒト膵がん細胞株を重度免疫不全マウスの坐骨神経に直接注入して作製し（図2）、比較対照には同様の細胞株を皮下移植したモデル（subcutaneous tumor model: SC モデル）を用いて、血中 IL-6 濃度と腫瘍組織での IL-6 遺伝子発現量を比較した。ヒト IL-6/IL-6 受容体 (R) の遺伝子発現を RNA 干渉により抑制した細胞株を用いた N-inv モデル、及び抗ヒト IL-6R 抗体であるトシリズマブや janus kinase (JAK) 2 阻害剤である AG490 を腹腔内投与した N-inv モデルを用い、RNA 非抑制細胞株を用いた N-inv モデル、及び対照薬を投与した N-inv モデルを比較対照として、神経浸潤の抑制効果を検討した。N-inv モデルにおける血中 IL-6 濃度や腫瘍組織における IL-6 mRNA 発現量は、SC モデルと

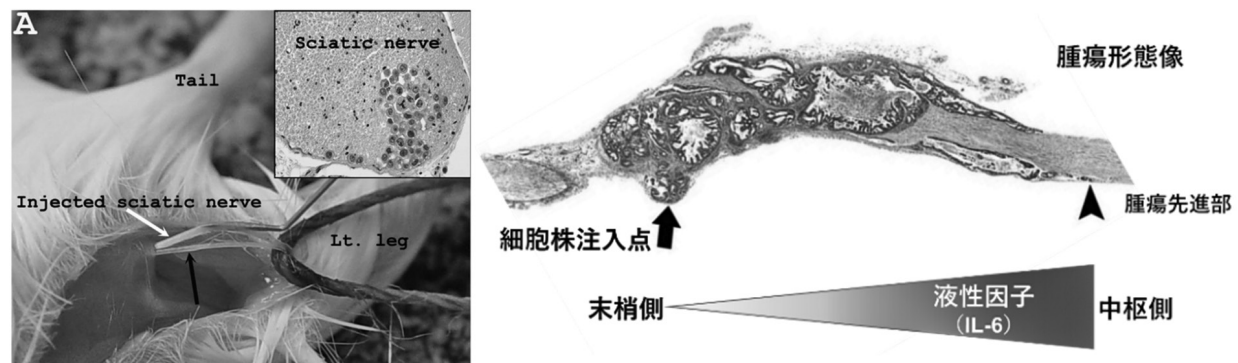


図2 N-inv モデル作製の様子と神経浸潤の仮説

N-inv モデルはヒト膵がん細胞株を重度免疫不全マウスの坐骨神経内に30G針を用いて直接注入して作製する（左図）。右図はN-invモデルの腫瘍形態像を示した hematoxylin eosin (HE) 染色の画像を示している。細胞株注入点から神経に沿って腫瘍が中枢側へ連続伸展している様子が確認できる。著者は、液性因子として IL-6 が中枢側で高発現しており、中枢方向へ腫瘍を誘引しているとの仮説を立てた。

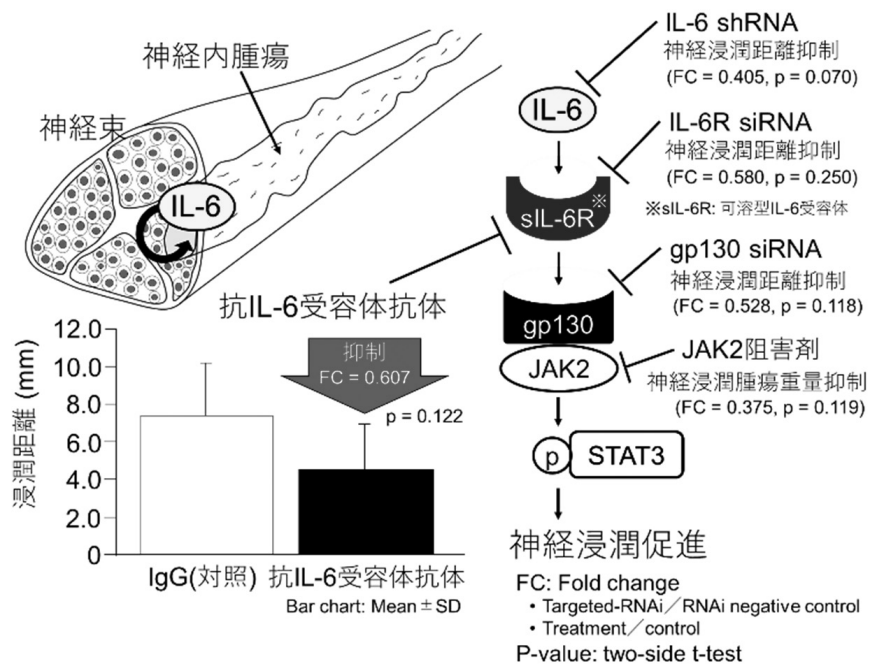


図3 IL-6 シグナルによる神経浸潤促進の分子機序
 IL-6は腫瘍細胞からオートクラインされる分子であり、IL-6シグナル経路の様々な手法による阻害は腫瘍細胞の神経浸潤を抑制した。

比較して有意に高かった。AG490投与群では、対照薬群と比較して腫瘍重量が抑制される傾向があった。ヒトIL-6/IL-6Rの遺伝子発現を抑制した細胞株を用いたN-invモデルでは、RNA非抑制細胞株を用いたN-invモデルと比較して、浸潤距離が短縮した。トシリズマブ投与群でも、対照薬群と比較して浸潤距離が短縮する傾向が認められた(図3)。以上のN-invモデルを用いた検討により、膵がん神経浸潤部のIL-6シグナル活性は高く、IL-6シグナルの阻害により神経浸潤が抑制されることが明らかとなった。

進行膵がん患者の検体・データを用いた臨床的検討において、高度神経浸潤を有する膵がん患者は、血中IL-6濃度が高値であり、神経浸潤部でのIL-6シグナル受容体発現が亢進しているため、IL-6作用と神経浸潤促進の強い関連が存在する。本研究成果は、IL-6が膵がん神経浸潤促進分子のひとつであり、IL-6シグナル阻害は神経浸潤を抑制し一定の悪液質症状の緩和作用が期待できることを示した。進行膵がん患者に対するIL-6シグナル経路の阻害療法は、ゲムシタピン+ナブパクリタキセル併用療法にトシリズマブを上乗せした臨床試験が実施され、良好な抗腫瘍効果が得られ

ており、¹⁵⁾IL-6阻害療法のがん領域におけるさらなる治療開発が期待される。

3. 総括

研究1では、悪液質の原因となる腫瘍浸潤促進因子について検討し、膵がん神経浸潤の促進分子機序のひとつがIL-6/gp130 axisであることを明らかにした。本稿では述べなかった研究2では、悪液質促進因子であるGDF-15の血清中濃度が高値である進行膵がん患者は、食欲不振や全身性炎症反応といった悪液質症状を有することを明らかにした。研究2の結果から、GDF-15の生物学的活性阻害は、悪液質症状のひとつである食欲不振を改善させる効果が期待できることが示唆された。

本研究成果は、がん悪液質の原因となる悪液質腫瘍因子に着目した新規治療開発に必要な腫瘍浸潤促進因子の候補、原因分子の阻害療法についての臨床試験構築へ向けた基盤情報を提供した。新規治療薬開発のための臨床試験の多くは、製薬企業が中心となって計画・実施されるが、臨床試験立案に必要な基盤となる情報の提供には、大学・医療機関を含むアカデミアが中心的役割を担っている。本研究によって、がん悪液質の新規治療開発

に直結し、製薬企業による新規治療開発を後押しするような基盤情報を得ることができたと考える。

4. 謝辞

本研究の進行にあたり多大なるご指導・ご鞭撻を賜りました国立がん研究センター先端医療開発センターバイオマーカー探索トランスレーショナルリサーチ分野分野長・国立がん研究センター東病院肝胆膵内科医長 光永修一先生、東京理科大学薬学部 青山隆夫 名誉教授、吉澤一己 教授に厚く御礼申し上げます。また、種々のご助言・ご指導を賜りました東京理科大学研究推進機構生命医科学研究所 落合淳志 教授、学部生時代の指導教授である星薬科大学薬学部 成田年 教授に厚く御礼申し上げます。

引用文献

- 1) 国立研究開発法人国立がん研究センター, 2019年のがん統計予測. 2019.
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html
- 2) Mitsunaga S, Kasamatsu E, Machii K, Incidence and frequency of cancer cachexia during chemotherapy for advanced pancreatic ductal adenocarcinoma, *Support Care Cancer*, 2020, **28**, 5271-5279.
- 3) Warren S, THE IMMEDIATE CAUSES OF DEATH IN CANCER, *Am J Med Sci*, 1932, **184**, 610-615.
- 4) Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE, Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus, *Lancet Oncol*, 2011, **12**, 489-495.
- 5) Donohoe CL, Ryan AM, Reynolds JV, Cancer cachexia: mechanisms and clinical implications, *Gastroenterol Res Pract*, **2011**, 601434.
- 6) Evans WJ, Morley JE, Argilés J, *et al.*, Cachexia: a new definition, *Clin Nutr*, 2008, **27**, 793-799.
- 7) 奥山 亮, 辻本将晴, アカデミア創薬の背景と現状-産学官各々の立場からの分析-, 産学連携学, 2017, **13**, 127-134.
- 8) Bockman DE, Buchler M, Beger HG, Interaction of pancreatic ductal carcinoma with nerves leads to nerve damage, *Gastroenterology*, 1994, **107**, 219-230.
- 9) Imoto A, Mitsunaga S, Inagaki M, Aoyagi K, Sasaki H, Ikeda M, Nakachi K, Higuchi K, Ochiai A, Neural invasion induces cachexia via astrocytic activation of neural route in pancreatic cancer, *Int J Cancer*, 2012, **131**, 2795-2807.
- 10) Park H, Poo MM, Neurotrophin regulation of neural circuit development and function, *Nat Rev Neurosci*, 2013, **14**, 7-23.
- 11) Jaffer U, Wade RG, Gourlay T, Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review, *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*, 2010, **2**, 161-175.
- 12) Guo K, Ma Q, Li J, Wang Z, Shan T, Li W, Xu Q, Xie K, Interaction of the sympathetic nerve with pancreatic cancer cells promotes perineural invasion through the activation of STAT3 signaling, *Mol Cancer Ther*, 2013, **12**, 264-273.
- 13) Miura T, Mitsunaga S, Ikeda M, Ohno I, Takahashi H, Kuwata T, Ochiai A, Neural invasion spreads macrophage-related allodynia via neural root in pancreatic cancer, *Anesth Analg*, 2018, **126**, 1729-1738.
- 14) Mitsunaga S, Fujii S, Ishii G, Kinoshita T, Hasebe T, Aoyagi K, Sasaki H, Ochiai A, Nerve invasion distance is dependent on laminin gamma2 in tumors of pancreatic cancer, *Int J Cancer*, 2010, **127**, 805-819.
- 15) Mitsunaga S, Ikeda M, Imaoka H, Sasaki M, Watanabe K, Sato A, Aoki K, Ochiai A, Makikawa M, Nishidate M, Yamaguchi K, Terao K, Sawada N, Fujitomo T, Fujii E, Kato A, Tsunoda H, Fibroblast inhibition by tocilizumab enabled gemcitabine/nab-paclitaxel rechallenge for pancreatic cancer, *Cancer Sci*, 2023, **114**, 4006-4019.