

大阪科学・大学記者クラブ 御中
(同時資料提供先：文部科学記者会、科学記者会)

2022年6月8日
大阪公立大学

ロペグインターフェロンの作用メカニズムを解明 ～血液がんはじめ多種のがん治療への応用にも期待～

<本研究のポイント>

- ◇ロペグインターフェロンに免疫賦活作用があること、その中でも T 細胞を活性化させていることを明らかにした。
- ◇また、ロペグインターフェロンで治療されたマウスが抗腫瘍免疫記憶を獲得できていることが分かった。

<概 要>

大阪公立大学大学院医学研究科 血液腫瘍制御学の中前博久（なかまえ ひろひさ）准教授、中嶋康博（なかしま やすひろ）講師、酒徳一希（さかとく かずき）病院講師らの研究グループは、白血病マウスモデルを使用した実験において、ロペグインターフェロン*が生体内でがん細胞に作用するメカニズムを明らかにしました。

ロペグインターフェロンが血液がんの治療で有望な結果が出ているとの報告が近年増加しています。しかし、そのメカニズムは明らかではありませんでした。

本研究では、ロペグインターフェロンが腫瘍細胞に対して、直接的な細胞傷害作用をもたらしているのか、もしくは細胞そのものではなく間接的に免疫調整作用をもたらしているのかを検証しました。その結果、優れた抗腫瘍免疫作用を確認し、中でも T 細胞の活性化が重要な役割を担っていることが分かりました。これは、幅広いがん種での応用の可能性も示唆しています。加えて、白血病細胞が体内から消失したマウスに再び白血病細胞株を注入しても再発しなかったことから、免疫記憶が獲得され、再発率の低下につながる可能性があると考えられます。

本研究成果は 2022 年 5 月 3 日、国際科学誌「Cancer Science」（IF = 6.716）にオンライン版で発表されました。

※ロペグインターフェロンは、台湾の創薬ベンチャーである PharmaEssentia Corporation が開発した新規のモノペグ化インターフェロンです。

ロペグインターフェロンの有効性が多数報告されてきた一方で、抗腫瘍メカニズムは明らかではありませんでした。免疫不全マウスを用いた白血病モデルを駆使することで、ロペグインターフェロンが優れた抗腫瘍免疫応答を誘導し腫瘍を排除すること、さらに免疫記憶を誘導することを明らかにすることができました。



酒徳 一希病院講師

■掲載誌情報

雑誌名： Cancer Science (IF = 6.716)

論文名： Immunomodulatory and direct activities of ropeginterferon alfa-2b on cancer cells in mouse models of leukemia

著者： Kazuki Sakatoku, Yasuhiro Nakashima, Joji Nagasaki, Mitsutaka Nishimoto, Asao Hirose, Mika Nakamae, Hideo Koh, Masayuki Hino, and Hirohisa Nakamae

掲載 URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cas.15376>

<研究の背景>

インターフェロンは、ウイルスの複製を阻害するタンパク質として最初に同定されたサイトカイン^{*1}ですが、抗がん作用も有することが後に明らかとなりました。インターフェロンはこれまで複数種類のがんに対する治療薬として使用されてきました。インターフェロンのがん抑制における機能のメカニズムは、インターフェロンががん細胞に対して直接機能することによりアポトーシス^{**2}や細胞分裂の停止を誘導し、細胞の増殖を抑制すると考えられています。また、インターフェロンは宿主の免疫細胞を活性化することにより、がん細胞を体内から排除すると考えられています。これらの知見にもかかわらず、がん治療においてどちらの作用が重要なのか、あるいはいずれも必要なのか不明なままでした。

ロペグインターフェロンは、体内での消失半減期が長く、頻回の投与を必要としない新規のインターフェロン製剤です。近年、血液がんの一種である骨髄増殖性腫瘍の治療において有望な結果を示しています。しかし、その作用機序は明らかになっていませんでした。本研究では、骨髄増殖性腫瘍と同じく血液がんの一種である急性白血病を模倣した免疫非不全マウスモデルを用い、ロペグインターフェロンの直接効果および免疫調節作用の両方からその抗がん作用機序を明らかにしました。

<研究の内容>

免疫非不全マウスの体内で増殖することができる白血病細胞株をマウスの尾静脈から静注し、白血病マウスモデルを構築し、マウス型ロペグインターフェロンをマウスへ皮下に投与しました。ロペグインターフェロンの治療により白血病を発症したマウスの生存期間は有意に延長し、一部のマウスは長期生存しました（図1）。次に、白血病細胞株のインターフェロン受容体を CRISPR/Cas9^{**2}を用いてノックアウトし、この細胞株を用いた白血病マウスモデルでロペグインターフェロンの抗腫瘍効果を検証しました（このモデルでは、ロペグインターフェロンはマウスにのみ作用するため、抗腫瘍免疫作用が検証できます）。ロペグインターフェロン投与後のマウスの生存期間は有意に延長し、一部のマウスは長期生存しました（図2）。加えて CD4⁺あるいは CD8⁺T 細胞をマウスの体内から除去した場合、ロペグインターフェロンの抗腫瘍作用は著しく損なわれました（図3）。これらの結果は、抗腫瘍免疫調節がロペグインターフェロンの主要な抗腫瘍機序であり、特にT細胞が重要な働きを担っていることを意味しています。さらに、長期生存したマウスは、白血病細胞株を再静注しても白血病を発症しませんでした（図4）。この結果は、ロペグインターフェロンによりがん細胞が排除された生体内で免疫記憶が誘導されることを示唆しています。

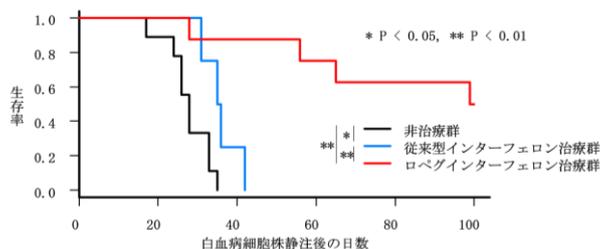


図1. 白血病マウスにおけるロペグインターフェロンの抗腫瘍効果

ロペグインターフェロンの投与により有意に白血病マウスの生存率を改善させることがわかりま

した。

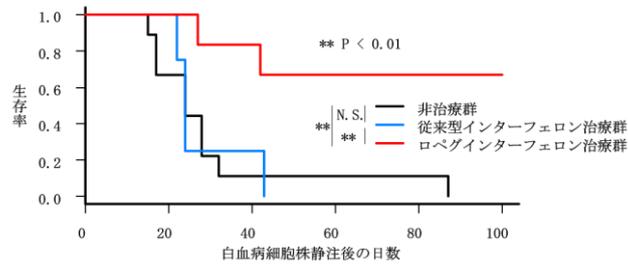


図2. 白血病マウス(インターフェロン受容体を発現していない白血病細胞株)におけるロペグインターフェロンの抗腫瘍効果

ロペグインターフェロン治療の生体内での抗腫瘍効果は腫瘍細胞への直接作用に依存しないことが示唆されました。

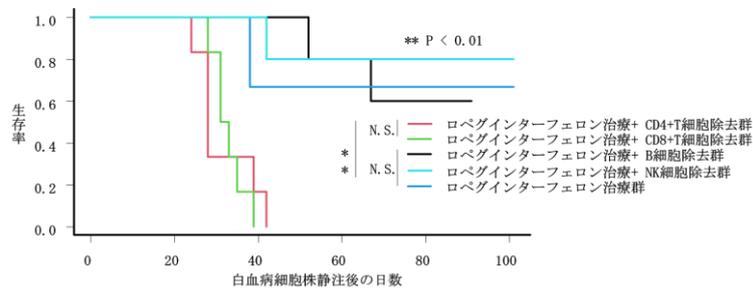


図3. 各種免疫細胞を除去した白血病マウスにおけるロペグインターフェロンの抗腫瘍効果

ロペグインターフェロンの抗腫瘍効果はT細胞に依存していることが示唆されました。

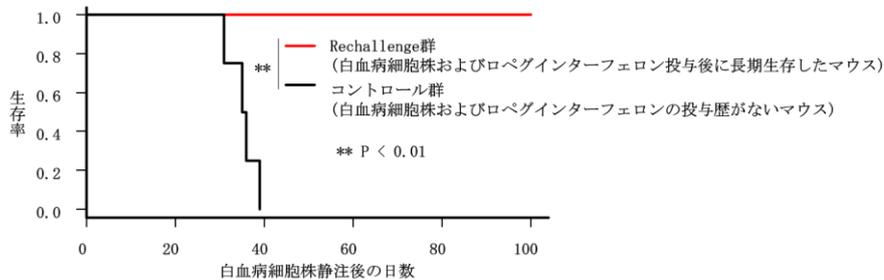


図4. ロペグインターフェロンを投与されたマウスにおける抗腫瘍免疫記憶の構築

ロペグインターフェロン投与後に長期生存したマウスで抗腫瘍免疫記憶が誘導されたことがわかりました。

<今後の展開>

ロペグインターフェロンの主要な作用機序は免疫調節作用であることが明らかとなりました。ロペグインターフェロンは血液がんのみならず、他のがんに対しても効果を示す可能性があることを示唆しています。薬剤の作用機序を明らかにすることは、その薬剤の効果をさらに向上させる方法を開発するきっかけとなります。さらに、全く違った作用機序の薬剤と組み合わせることで治療方法の開発に繋がるかもしれません。例えば、がん細胞への直接作用を主体とした薬剤との併用により、異なる作用機序で効率的にがんを体内から排除できる可能性があります。ロペグインターフェロンは抗腫瘍免疫記憶を誘導することが明らかになりましたが、従来の治療と組み合わせることにより、腫瘍の再発率を低下させられる可能性もあります。本研究結果を足掛かりとして今後様々な臨床研究が行われ、延いてはがん診療の成績向上に寄与することを期待します。

<資金情報>

本研究を行うにあたりファーマエッセンシアよりロペグインターフェロンの提供を受けました。

<補足説明>

※1 免疫系細胞が作り出すタンパク質

※2 DNA二本鎖を切断してゲノム配列の任意の場所を削除、置換、挿入することができる遺伝子編集技術

【研究内容に関する問い合わせ先】

大阪公立大学大学院 医学研究科

担当：病院講師 酒徳 一希

TEL：06-6645-3881

E-mail：k.sakatoku@omu.ac.jp

【報道に関する問い合わせ先】

大阪公立大学 広報課

担当：上嶋(かみしま) 健太

TEL：06-6605-3411

E-mail：koho-list@ml.omu.ac.jp