

ゲノム異常に基づく肝細胞癌複合免疫療法の開発

内科学一般およびその関連分野

研究者所属・職名 :
医学部 内科学講座腫瘍内科学分野・教授

ふりがな たかだ こういち
氏名 : 高田 弘一

主な採択課題 :

- [基盤研究\(C\)「新規肝細胞癌免疫療法の開発を目論んだBRG1によるWntシグナル調節機構の解析」\(2022-2024\)](#)

分野 : 腫瘍学

キーワード : 肝細胞癌、BRG1(SMARCA4)、PD-L1

課題

●なぜこの研究をおこなったのか？(研究の背景・目的)

われわれはこれまでに、クロマチンリモデリング分子の一つである BRG1 (SMARCA4) 欠損腫瘍において、抗腫瘍免疫に重要なリンパ球が腫瘍内へ著明に浸潤すること(図1)、さらに同腫瘍に対して免疫チェックポイント阻害剤(ICI)が有効であることを報告してきた。しかしながら、肝細胞癌(HCC)におけるBRG1の意義や、ICIの効果予測因子は未だ確立されていない。そこで本研究では、HCCにおけるBRG1の病態修飾機序、腫瘍免疫応答への影響を解明することで、新規複合免疫療法の開発につなげることを目的とした。

●研究するにあたっての苦労や工夫(研究の手法)

公開データベースを用いて、BRG1 mRNA発現量を非HCC部とHCC部で比較するとともに、発現量が全生存期間に与える影響や、関連するシグナル伝達経路を網羅的に解析した。さらに、BRG1発現をshRNAでノックダウン、あるいはBRG1阻害剤を用いて抑制し、HCC細胞株の生存や免疫原性に及ぼす影響を *in vitro* および *in vivo* で検討した。

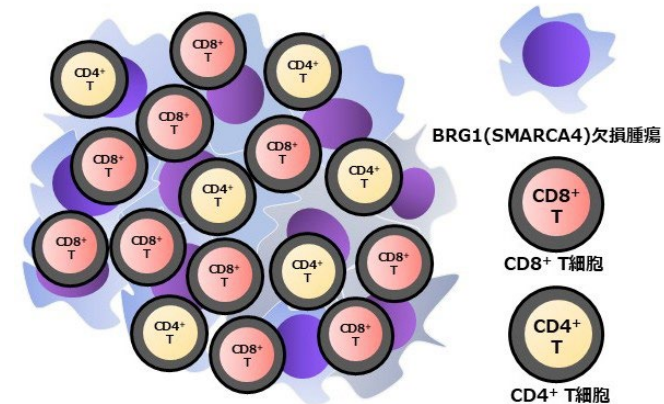


図1 BRG1(SMARCA4)欠損腫瘍では腫瘍内に著明なリンパ球浸潤を認める

ゲノム異常に基づく肝細胞癌複合免疫療法の開発

内科学一般およびその関連分野

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

「BRG1は腫瘍原性に作用する」

バイオインフォマティクス解析により、BRG1 mRNAは非HCC部と比較してHCC部で有意に高発現していた。また、BRG1高発現群では有意に予後不良であった。さらにGSEA解析において、BRG1高発現群はWntシグナル関連遺伝子群の発現と正の相関を示した。以上より、BRG1はHCCにおいて腫瘍原性に関与する可能性が示唆された。

「BRG1阻害剤は抗HCC効果を発揮する」

shRNAを用いてBRG1をノックダウンした結果、細胞増殖が抑制されることが確認された。そこで、BRG1阻害剤による抗腫瘍効果を検討したところ、濃度依存的に細胞増殖が抑制された（図2）。この増殖抑制はアポトーシス誘導によるものであった。さらに、皮下腫瘍マウスモデルにおいても、BRG1阻害剤は有意な腫瘍増殖抑制効果を示した。

「BRG1抑制はHCC細胞の免疫原性を高める」

BRG1(SMARCA4)抑制が腫瘍細胞の免疫原性に及ぼす影響を検討するため、PD-L1の細胞表面発現をフローサイトメトリーにより解析した。その結果、SMARCA4ノックダウンおよび同阻害剤処理のいずれにおいても、PD-L1発現が誘導されていた（図3）。さらに、HLA class I分子の発現も上昇していた。

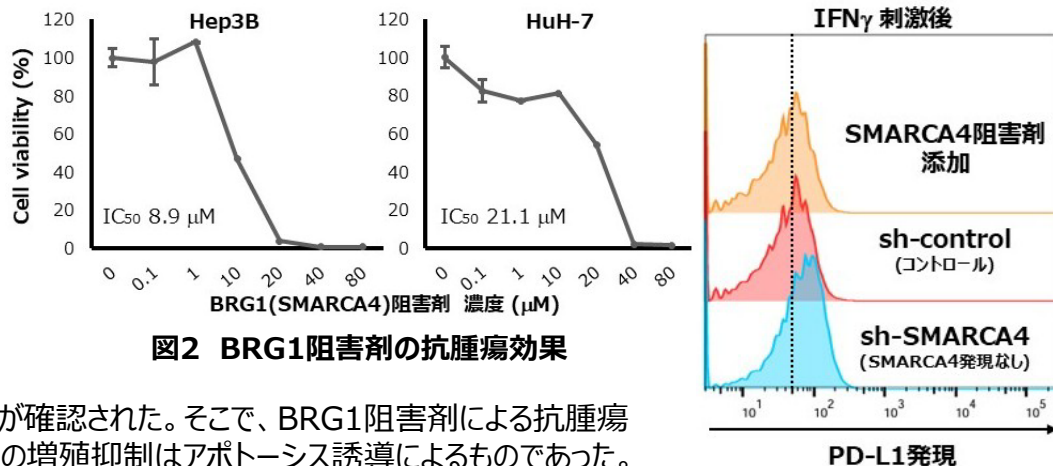


図2 BRG1阻害剤の抗腫瘍効果

図3 BRG1抑制による免疫原性誘導

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

「BRG1高発現のゲノム異常を有するHCCに対する治療」：BRG1阻害剤が有効である可能性が示唆された。

「新規複合免疫療法の開発」：BRG1阻害剤はHCCの免疫原性を高めることから、ICIの治療効果を最大化する可能性が期待される（図4）。現在、この新しい複合免疫療法の有効性について、マウスモデルを用いて検証中である。

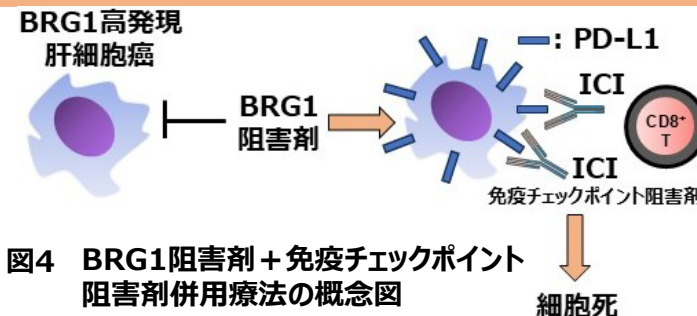


図4 BRG1阻害剤 + 免疫チェックポイント阻害剤併用療法の概念図