



岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和 3 年 6 月 15 日

岡 山 大 学

マクロファージの働きを抑えて骨肉腫の増殖を抑制！
～希少がんの新たな治療法の創出へ～

◆発表のポイント

- ・骨肉腫は、さまざまなサイトカイン（液性因子）を分泌し、腫瘍の増殖を助ける「腫瘍随伴マクロファージ」を作り出していることが明らかになりました。
- ・「腫瘍随伴マクロファージ」の数や働きを抑える治療薬で、骨肉腫の成長を抑えることができることを発見しました。
- ・将来、骨肉腫の新しい治療法に発展することが期待されます。

岡山大学学術研究院医歯薬学域（医）・岡山大学病院整形外科の藤原智洋助教と尾崎敏文教授、同消化器外科の田澤大准教授と藤原俊義教授、アメリカのメモリアルスローン癌センターのジョン・ヒーリー（John Healey）医師、ホスピタル・フォー・スペシャル・サージェリーのエド・パードゥー（Ed Purdue）博士らの国際共同研究グループは、腫瘍内のマクロファージを狙った治療法により、骨肉腫の増殖抑制効果を発見しました。

本研究成果は、6月4日、米国の科学雑誌『*Molecular Cancer Therapeutics*』で公開されました。

骨肉腫の患者の生存率は、約40年前に導入された抗がん剤治療により飛躍的に向上しました。その後、腫瘍細胞そのものを狙うさまざまな薬剤の開発が行われてきましたが、当初から用いられている薬剤の有効性を超えるものは発見されていません。今回新たに発見された治療法の効果は、腫瘍細胞の周囲のマクロファージの働きを抑えることで、腫瘍細胞の成長を促すシグナルを減少させたり、腫瘍細胞を攻撃する免疫細胞を増やすことにより見出されました。今後、これまで用いられてきた治療法と組み合わせることで、将来的に骨肉腫患者の生存率を改善できる新しい治療法の実現が期待されます。

◆研究者からのひとこと

骨肉腫の患者は10代が多く、多感な青春기에肺などに転移して命を落とすこともあります。この40年間、効果のある新薬がでてきていませんでしたが、この研究成果がその現状を打開するきっかけになることを期待しています。私がアメリカ留学中に没頭した研究であり、骨肉腫の成長を抑える効果を発見したときは、将来の治療薬への発展を期待し、胸が熱くなりました。



藤原助教

PRESS RELEASE

■発表内容

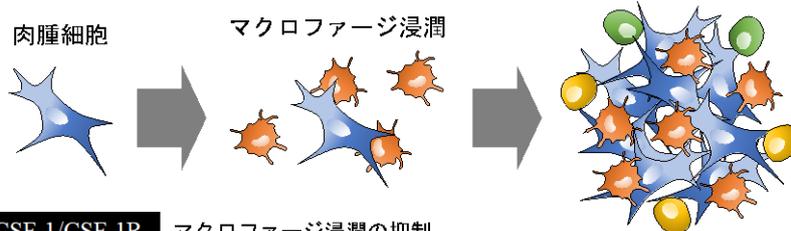
<現状>

骨肉腫は、骨から発生する悪性腫瘍のうち最も頻度の高く、若年者に好発する腫瘍です。約 50 年前に導入された抗がん剤治療により生存率は向上しました。その後、腫瘍細胞そのものを狙うさまざまな薬剤の開発が行われてきましたが、当初から用いられている薬剤の有効性を超えるものは発見されていません。近年、他のがんで使用されるようになった免疫チェックポイント阻害剤も効きにくいことがわかってきており、新しい薬剤の開発が強く望まれています。

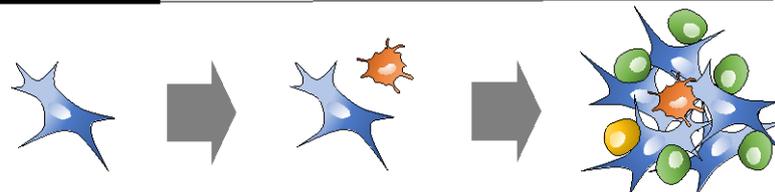
<研究成果の内容>

がんの増殖には、がん細胞を取り巻く微小環境が大きな影響を及ぼしています。マクロファージは、がんの微小環境を形成する重要な細胞の一つで、多くの腫瘍においてがん細胞の増殖を促進する作用があることがわかっています。がん細胞は、コロニー刺激因子 1 (CSF-1: colony stimulating factor-1) を分泌して CSF-1 受容体 (CSF-1R: colony stimulating factor-1 receptor) を表面に発現する単球をおびき寄せ、がん増殖を促進させる腫瘍随伴マクロファージ (TAM: tumor-associated macrophage) に分化させます。私とアメリカのメモリアルスローンケタリングがんセンターのジョン・ヒーリー医師らの国際共同研究グループは、CSF-1R 阻害薬を用いてがん微小環境における TAM の数や働きを抑えることで、骨肉腫の増殖を抑えて遠隔転移を予防する効果が得られることを発見しました。CSF-1R 阻害薬は TAM に影響を及ぼすだけではなく、がん細胞を攻撃するキラーT細胞を増やし、がん免疫を抑制する制御性 T 細胞を減らすことで、骨肉腫細胞が免疫細胞から攻撃を受けやすい環境を作っていることも明らかになりました。

肉腫組織 肉腫微小環境へのマクロファージ浸潤の促進



CSF-1/CSF-1R 阻害 マクロファージ浸潤の抑制 キラーT細胞浸潤の促進・制御性T細胞浸潤の抑制



参考図

CSF-1/CSF-1R 阻害薬は、骨肉腫における腫瘍随伴マクロファージの浸潤を抑制し、キラーT細胞浸潤の促進・制御性T細胞浸潤の抑制にも寄与する。

<社会的な意義>

今回の私たちの研究成果は、長年新薬の登場をみなかった骨肉腫における新しい治療開発の第一歩となる可能性があります。今後、骨肉腫以外の肉腫（軟部肉腫など）にも応用できるかを検証することにより、肉腫全般における新しい治療薬となる可能性も期待できます。近年注目を浴びている免疫チェックポイント阻害剤は、肉腫においては効きにくいことがわかってきています。この治療法は、肉腫に効く免疫療法として実用化されるように、さらなる研究を重ねて参ります。



PRESS RELEASE

■論文情報

論文名：CSF-1/CSF-1R Signaling Inhibitor Pexidartinib (PLX3397) Reprograms Tumor-Associated Macrophages and Stimulates T-Cell Infiltration in the Sarcoma Microenvironment

邦題名「CSF-1/CSF-1R 阻害薬であるペキシダルチニブ (PLX3397) は、肉腫の微小環境において腫瘍随伴マクロファージを再編成し T 細胞の浸潤を促進する」

掲載紙：Molecular Cancer Therapeutics

著者：Tomohiro Fujiwara, Mohamed A. Yakoub, Andrew Chandler, Alexander B. Christ, Guangli Yang, Ouathék Ouerfelli, Vinagolu K. Rajasekhar, Aki Yoshida, Hiroya Kondo, Toshiaki Hata, Hiroshi Tazawa, Yildirim Dogan, Malcom A.S. Moore, Toshiyoshi Fujiwara, Toshifumi Ozaki, Ed Purdue, John H. Healey

D O I : 10.1158/1535-7163.MCT-20-0591

U R L : <https://mct.aacrjournals.org/content/early/2021/06/04/1535-7163.MCT-20-0591>

■研究資金

本研究は、独立行政法人日本学術振興会 (JSPS) 「海外特別研究員事業」 (201860336, 研究代表：藤原智洋) と公益財団法人安田記念医学財団「海外研究助成」 (2018, 研究代表：藤原智洋) などの支援を受けて実施しました。

■補足・用語説明

1) 腫瘍微小環境

がん組織では、正常細胞 (免疫細胞、線維芽細胞、リンパ球など)・血管・細胞外マトリックスなどさまざまな細胞や細胞以外の構成要素が、腫瘍細胞をとり囲んでいます。このような構造は一括して「腫瘍微小環境」と呼ばれます。腫瘍と微小環境は相互に影響を及ぼし合っており、微小環境が腫瘍の縮小や増殖に影響を与えていると考えられています。

2) 腫瘍随伴マクロファージ

腫瘍組織に浸潤しているマクロファージの総称で、微小環境を構成する細胞の一つです。腫瘍への栄養血管を誘導したり、腫瘍の浸潤を助けるための組織破壊酵素を分泌したりすることで、腫瘍の成長を促す機能が知られています。多くの腫瘍でその浸潤量が多いと、予後が悪いことが示されています。

<お問い合わせ>

岡山大学学術研究院医歯薬学域 (医)

助教 藤原 智洋

(電話番号) 086-235-7273

(FAX) 086-223-9727



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。

