

様式 4-1

**研究助成 2021 – がん領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>所 属</b>	東京大学医学部附属病院 消化器内科
<b>氏 名</b>	山本 恵介
<b>研究テーマ</b>	変異型 KRAS を軸とした膵がん免疫微小環境形成機構の解明

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。  
(図表、写真などの貼付を含む)

**研究目的**

膵癌は予後不良の難治がんであり、免疫チェックポイント阻害(Immune checkpoint blockade; ICB)による治療に対しても抵抗性を示す。膵原発巣については、膵癌細胞が恒常活性型変異 KRAS (以下 KRAS\*) の制御下に低酸素・低栄養かつ免疫抑制性細胞が集簇した微小環境を形成し、腫瘍特異的 CD8<sup>+</sup> T 細胞の浸潤・機能を阻害することが知られている。一方で、進行膵癌患者の大多数が罹患する肝転移病変については、その免疫微小環境の詳細はこれまでほとんど明らかにされておらず、また KRAS\* が抗腫瘍免疫応答に与える影響も不明である。そこで、本研究では、薬剤誘導性に KRAS\* 発現を制御可能なマウス膵癌モデルを用い、膵臓原発巣・肝転移巣で KRAS\* 遮断に伴って生じる抗腫瘍効果、特に抗腫瘍免疫応答の差異を比較することで、肝転移巣特異的な腫瘍免疫抑制機構を明らかにすることを目的とした。

**研究手法**

申請者は、ドキシサイクリン(Dox)誘導性に KRAS\* 発現を制御可能な遺伝子改変膵発癌マウス (iKRAS mouse; p48-Cre; ROSA26-LSL-rtTA-IRES-GFP; p53<sup>L/+</sup>; tetO\_LSL-Kras<sup>G12D</sup>; Ying H & Kimmelman AC, Cell 2012)より膵癌細胞株を樹立 (iKRAS-B6 細胞)、同種同系統・膵同所/肝転移移植腫瘍モデルを確立した(Yamamoto K, Nature 2020)。本モデルを用いて、C57Bl/6 マウスの膵・肝に移植腫瘍が形成された後に Dox を除去することで KRAS\* を急速遮断し、惹起された抗腫瘍免疫応答を評価した。さらに、肝転移巣における免疫抑制性微小環境の構築において肝細胞が果たす役割を明らかにするために、マウス担癌肝より生きた肝細胞を単離する方法を確立し、これを用いて RNA-seq、培養実験など、種々の検討を行った。

**研究成果**

KRAS\* 遮断により、膵同所腫瘍・肝転移巣ともに、腫瘍縮小・腫瘍浸潤免疫細胞の増加を認めたが、いずれの変化も原発巣より肝転移巣において、より著明であった。さらに単離肝細胞を用いた検討により、肝転移巣を有する肝臓では、肝細胞におけるケモカイン・液性因子産生が増強していることを見出した。すなわち、転移膵癌細胞によってリプログラミングされた肝細胞が、ケモカイン分泌を介して免疫抑制性の骨髄系細胞の腫瘍内浸潤/集積を促進することで、肝転移巣における免疫抑制性微小環境の構築に寄与している可能性が示唆された。そして、癌細胞特異的な KRAS\* 遮断によって肝転移巣において強力な抗腫瘍免疫応答が惹起されるのは、この肝細胞のリプログラミングが解除され、免疫抑制性微小環境が消失するためであると考えられた。重要なことに、転移膵癌細胞による肝細胞リプログラミングの鍵となるシグナル伝達経路を同定しており、その抑制により、肝細胞における MDSC 遊走因子の産生が抑制されることを in vitro の実験で確認している。今後、マウスモデルを用いて、KRAS<sup>G12D</sup> 特異的阻害剤とこのシグナル伝達経路の阻害剤の併用によって、膵癌肝転移巣の ICB 療法への抵抗性が解除できるか、また術後肝転移再発の予防に応用できるかを検討予定である。

## 研究助成 2021 –がん領域–

## 研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	東京大学医学部附属病院 消化器内科
氏	名	山本 恵介

## 1. 論文発表実績

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。  
なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- 国内外雑誌を問わない。
- 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	<u>Yamamoto K*</u> , Iwadate D, Naito E, Tateishi K, Fujishiro M. Autophagy as a critical driver of metabolic adaptation, therapeutic resistance, and immune evasion of cancer. <b>Current Opinion in Biotechnology</b> . 2023;84:103012 (*corresponding author) [査読あり]
2	<u>Yamamoto K*</u> , Iwadate D, Kato H, Nakai Y, Tateishi K, Fujishiro M. Targeting autophagy as a therapeutic strategy against pancreatic cancer. <b>J Gastroenterol</b> . 2022;57(9):603-618. (*corresponding author) [査読あり]
3	<u>Yamamoto K*</u> , Iwadate D, Kato H, Nakai Y, Tateishi K, Fujishiro M. Targeting the Metabolic Rewiring in Pancreatic Cancer and Its Tumor Microenvironment. <b>Cancers (Basel)</b> . 2022;14(18):4351. (*corresponding author) [査読あり]
4	Kato H, Tateishi K, Iwadate D, <u>Yamamoto K</u> , Fujiwara H, Nakatsuka T, Kudo Y, Hayakawa Y, Ijichi H, Otsuka M, Kishikawa T, Takahashi R, Miyabayashi K, Nakai Y, Hirata Y, Toyoda A, Morishita S, Fujishiro. HNF1B-driven three-dimensional chromatin structure for molecular classification in pancreatic cancers. <b>Cancer Sci</b> . 2023;114(4):1672-85. [査読あり]
5	
6	
7	
8	
9	
10	

様式 4-3②

<b>2. 学会発表実績</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> <li>● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	なし	なし
2		
3		
4		
5		
6		
<b>3. 投稿、発表予定</b>		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		
5		
6		