

胞の変化も評価した。

2) KRAS増幅とTP63によるbasal-like型の薬剤感受性の違いをスクリーニング (in vitro)

MEK阻害剤の投与によって、KRAS増幅により誘導される上皮間葉系移行 (EMT) の性質は抑制されるが、basal-like型において重要な転写因子であるTP63の発現には影響を与えないことが示唆された。このことから、KRAS増幅とTP63がそれぞれbasal-like型の薬剤感受性を異なるメカニズムで制御している可能性が考えられた。本研究では、KRAS増幅とTP63によるbasal-like型の薬剤感受性の違いを解析するため、薬剤ライブラリーを用いたスクリーニングを実施し、分子サブタイプに基づいた新規治療戦略の開発を試みた。具体的には、マウス膀胱癌細胞株を用いて、ドキシサイクリン誘導性のKRAS強制発現株およびTP63強制発現株を作成し、それぞれの薬剤感受性の違いを評価した。

結果と考察

1) 膀胱癌basal-like型におけるIDO1の役割をin vivoで評価

ドキシサイクリン誘導性のIDO1強制発現株を免疫正常のC57BL/6マウスへ同所移植した結果、IDO1発現誘導下でも非誘導のコントロール群と比較して腫瘍重量に顕著な変化は見られなかった。一方、MEK阻害剤を投与すると、腫瘍の縮小が認められたものの、IDO1発現誘導時には腫瘍の増大が確認された。これは、IDO1の高発現がMEK阻害剤耐性に関与していることを示唆する結果である (図2)。免疫染色の解析では、MEK阻害剤の投与により癌細胞におけるERKリン酸化が抑制されていたが、IDO1強制発現時にも同様の抑制が認められた。これにより、IDO1発現がMAPK経路の活性を回復させるのではなく、別の耐性メカニズムが関与している可能性が示された。RNAシーケンス解析の結果、MEK阻害剤投与下においてもIDO1強制発現によりbasal-like型の遺伝子発現シグナチャーが亢進していた。また、免疫染色および遺伝子発現解析の結果、MEK阻害剤の投与によってCD8T細胞の浸潤が増加する一方、IDO1強制発現によりその浸潤が減少していた。このことから、IDO1の高発現がCD8T細胞の浸潤を抑制し、免疫抑制環境を形成することで、MEK阻害剤耐性を引き起こす可能性が示唆された (図3)。

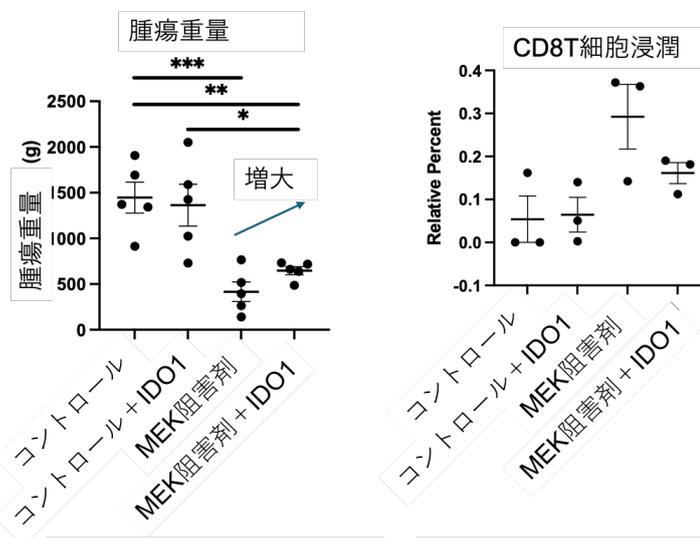


図2:同所移植によるIDO1とMEK阻害剤の効果の検討

図3:同所移植によるIDO1とMEK阻害剤の細胞浸潤検討

2) KRAS増幅とTP63による basal-like型による薬剤感受性の違いをスクリーニング (in vitro)

マウス膀胱癌細胞株を用いて、KRAS強制発現 (ドキシサイクリン誘導性) 株とTP63強制発現株を作成し、薬剤感受性の違いを薬剤ライブラリーを用いて評価した。KRAS強制発現株はドキシサイクリン誘導性であるため、KRAS発現誘導前後での薬剤感受性を比較し、TP63は強制発

現株とコントロール株で比較を行った(図4)。薬剤スクリーニングの結果、KRAS強制発現によりMAPK経路やmTOR経路といったKRASの下流分子に対する感受性が増加していた。一

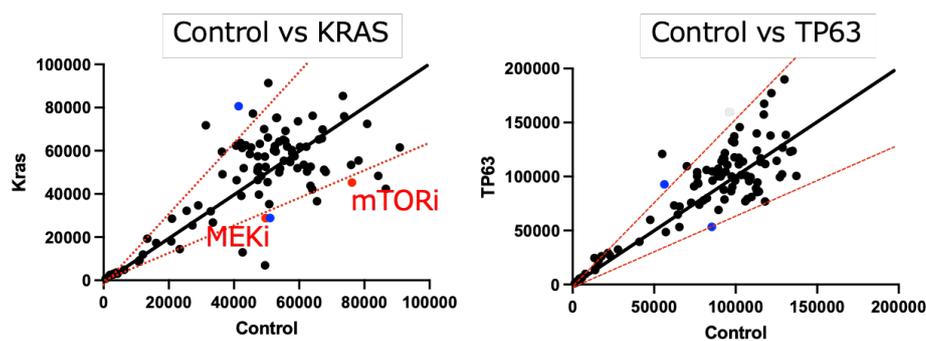


図4:薬剤スクリーニング結果

方、TP63強制発現では異なる薬剤応答が示され、KRASとTP63の制御する因子によって治療戦略が異なる可能性が示唆された。これらの結果から、basal-like型の膵癌においてKRASとTP63が異なるメカニズムを介して薬剤応答を制御していることが示唆され、それに基づく個別化治療戦略の確立が求められる。

今後の課題

膵癌basal-like型におけるIDO1の役割をより詳細に検討する必要がある。特に、免疫細胞浸潤とIDO1の関連を明らかにするため、T・B細胞やNK細胞機能が欠損した免疫不全マウス(NOD/SCIDマウス、Rag2ノックアウトマウス)への移植実験を行い、どの免疫細胞が腫瘍抑制に重要な役割を果たすのかを比較する。また、IDO1発現を抑制した場合の腫瘍成長や免疫微小環境の変化についても詳細に解析する必要がある。さらに、薬剤スクリーニングは培養細胞を用いて実施しているが、選定された候補薬剤の効果をin vivoやオルガノイド(マウス・ヒト由来)モデルで検証し、より臨床応用に近い評価を行うことが求められる。また、近年KRAS阻害剤が膵癌治療の分野で注目を集めている。本研究ではMEK阻害剤を用いたが、同様の検討をKRAS阻害剤でも行うことで、より臨床的な意義が高まると考えられる。特に、KRAS誘導性のbasal-like型に対するKRAS阻害剤の効果や耐性メカニズムの解析は、今後の研究において重要な課題であり、その詳細な検討が期待される。