

炎症性：がんの複雑さを炎症と結びつける



Alexander Burik

2023年10月24日



ほとんどの場合、慢性炎症ががんにつながるということが知られているが、その背景機序は完全には解明されていない。発がんの機序解明、治療の改良および炎症に起因するがんの予防に向けた第一歩となるのが、免疫オンコロジー分野の前臨床モデルである。

炎症は、細菌・ウイルス・寄生虫感染およびアレルギー、毒素、外傷といった外的因子、環境因子に対する免疫系の自然な反応である。正常な炎症反応は、損傷組織の修復と新しい正常細胞の増殖につながる。しかしながら、背景にある原因が持続したり免疫反応の制御機構に異常があると、[炎症が慢性化することがある](#)。

慢性炎症とがんの複雑さ

がんは、体の細胞の分子レベル、遺伝子レベルの異常から生じることが知られている。さらに、今日では [25%までのがん](#)の根本原因が慢性炎症だと考えられることが明らかになって

いる。がんのリスクを高めることが知られている炎症としては、例えば炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）および敗血症が知られている。

慢性炎症からがんに至るステップは複雑である。炎症は、細胞核にあるゲノム DNA の二本鎖切断を蓄積させることにより、発がんリスクを高める。このような変異は、修復されないままだと細胞のシグナル伝達を担う炎症促進性分子とともに細胞増殖の遺伝的調節機序を障害し、最終的にがんイニシエーションに至る可能性がある。

フランス（ディジョン）の前臨床薬理開発業務受託機関（CRO）である [OncoDesign Services](#) のトランスレーショナル薬理学部長であるオリビエ・デュシャンによれば、「大腸炎や、腎臓、膀胱、肺、肝臓の線維症といった慢性炎症は、さまざまな組織、臓器で起きる可能性がある。慢性炎症は、どのような種類のものも発がんリスクを大きく高める」という。

がんは体内のどこにでも生じる可能性があるが、慢性炎症による腫瘍は、ふつう最初は炎症組織に局在する。このような、がんが他の臓器に拡大する前の早期に治療を開始することが、依然として大きな課題である。

「早期のがんを治療するため、さらに多くの非外科的治療法が必要だ」とデュシャンは言う。「このようながん患者ができるだけ早期、すなわち腫瘍が出現する直前や、出現したそのときに特定できれば、がんを治療しやすくなる」

しかしながら、炎症から遺伝子変異を経てがんに至る細胞プロセスは複雑で、まだ完全には解明されていない。解明が進めば、それによって将来は現在よりも早いがんの特典、および効果の高い治療法・予防法の開発がしやすくなるだろう。



モデルの力

炎症からどのようにがんに至るかの解明を進めるため、ヒトでみられるさまざまな種類の炎症とがんを再現した実験的モデルが使用されている。

発がん機序について研究するため、マウスやラットにおいて、ウイルス、細菌、あるいは化学物質を用いて外的に炎症反応を誘発することができる。また、トランスジェニックモデルやヒト化モデルでは、マウスやラットに炎症を誘発するため遺伝的改変を行ったり、特定の種類の細胞を導入したりする。

Oncodesign Services は免疫オンコロジー領域において長年の専門的知見を有し、各種 *in vitro*、*in vivo* モデル（ヒト化モデルを含む）を提供している。それぞれのモデルによって長所も制約もあるため、研究に際してはニーズに最も合ったモデルの組み合わせを見つけないといけない。

がんのイニシエーションについて研究する目的では、**Oncodesign Services** は免疫正常モデルを用い、マウスやラットの選択した臓器に高度の炎症を外因性に誘発する。このようなモデルの炎症反応は少なくとも 3~6 カ月持続する。

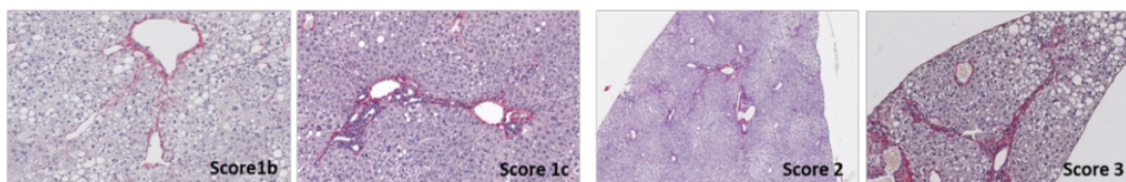
同社の DMBA 誘発 [ラット乳腺腫瘍](#) モデルでは、ヒト乳がんのさまざまなフェーズとグレードの病変をマウスモデルよりもよく再現できる。ラットでは、腫瘍が結合組織とともに神経支配を密に受けているため、薬剤とトレーサーの再取り込みが多い。また、ラットの方が、被験薬の用量がヒトの用量に近い。

Oncodesign Services は、強力なマウス細菌/DSS/化学物質誘発 [大腸炎・大腸がんモデル](#) も提供している。最初に、大腸炎を誘発するため炎症誘発剤としてデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) が使用され、次に発がん物質であるアゾキシメタン (AOM) が加えられる (これにより、腫瘍発現に必要な時間が短縮される)。最後に、細菌を加えることにより腫瘍の発現率と重症度が高まる。このモデルにより多数の変異が作成でき、がんを 3~6 カ月観察できる。

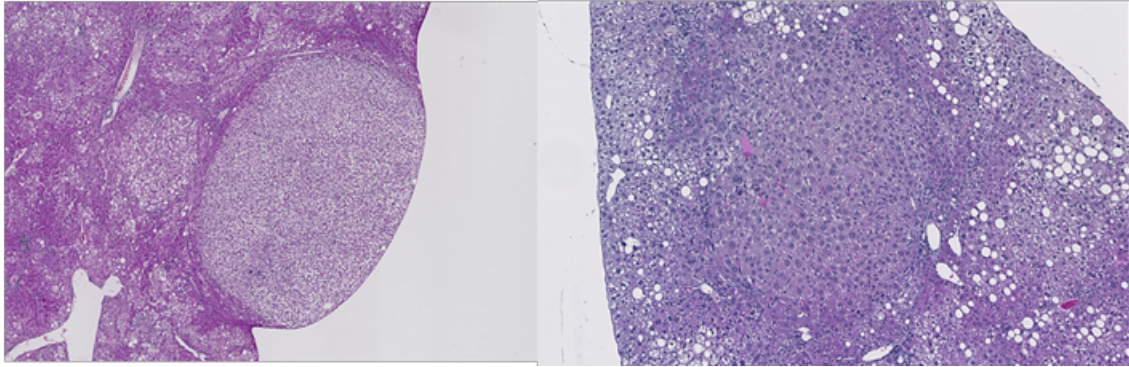
画期的な知見として、Oncodesign Services のもう一つの現行モデルにより、最重度の非アルコール性脂肪肝である [非アルコール性脂肪肝炎 \(NASH\)](#) から肝臓がんがどのように生じるかが示されている。NASH 患者では肝臓に過剰な脂肪が蓄積して [炎症が生じ](#)、線維症に至るが、その結果肝臓がんが生じる可能性がある。

「全てのマウスで、NASH 後の肝線維症に続いて腫瘍が発現する。このような動物の治療を腫瘍のさまざまな段階 (線維症の時点または腫瘍発見時点) で行った結果、線維症段階で治療を行うことで腫瘍発現マウスが減少することがわかっている」とデュシャンは明言する。

しかしながら、このようなマウスモデルはヒトの免疫系と異なっている。現在、臨床をより良く再現するため、よりヒトに近いモデルの開発が進められている。このようなヒト化モデルによって、炎症ががんイニシエーションにつながる機序のさらなる解明にもつながる可能性がある。



NASH-HCC モデルの線維症スコア



NASH-HCC モデルの肝腫瘍

ヒト化

ヒト化モデルでは、マウスにおけるヒトの体の再現性を高めるため、免疫細胞をマウス宿主に導入する。OncoDesign Services では、免疫をヒト化したマウスモデルによる大腸炎、線維症、移植片対宿主病（GvHD）といった慢性炎症モデルが[提供されている](#)。

「ただし、免疫ヒト化マウスにおいて慢性炎症の誘導に成功しても、炎症段階後の腫瘍発現はまだみられていない。これは今後 10 年間の新技術開発分野だろう」とデュシャンは言う。

ターゲットを定めるための処理

慢性炎症とがんの結びつきは複雑であるが、このことはがん治療改良のためにさまざまな道筋があることを示している。

例えば、がんイニシエーションの解明が進めば、新たながん発見・治療戦略のための新規ターゲットが見出しやすくなる。さらに、慢性炎症に対する抗炎症療法により、初期の腫瘍発現リスクが低下する可能性がある。炎症が[腫瘍微小環境](#)において有害な役割を演じている場合、ターゲットを定めた抗炎症療法ががん治療自体の強力な補助療法になり得るという点も重要だ。

デュシャンは、「慢性炎症後の腫瘍イニシエーションの機序解明がさらに進めば、どのような種類の免疫細胞が関与しているかがわかるだろう。そのような知見は当社実験モデルに取り入れることができ、そのモデルは腫瘍イニシエーションの解明とモデル化に非常に役立つものと思う」と予測する。

がんのアキレス腱

がんイニシエーションの背景機序については、初期の研究により、通常は複製頻度が低い幹細胞が関与している可能性が示唆されている。このような幹細胞が発がん性のある物理刺激や化学物質、あるいはある種のウイルスに暴露されると、がん細胞への形質転換が増加する。

さらに、腫瘍のイニシエーションと増殖を促進する幹細胞が、治療抵抗性がんの原因でもある可能性がある。がんの中の増殖細胞をターゲットとする現在の治療が失敗する場合は多いのは、このためかもしれない。従って、[腫瘍の祖先となる幹細胞を直接ターゲットとする](#)方法が、根治の可能性が最も高いがん治療法であるという可能性が示唆されている。

がんのイニシエーションと病勢進行をさらに完全に説明するためには、現在の知見を強化するためエビデンスに基づいた新規モデルが必要である。これにより、将来、ヒトの正常な遺伝子調節機序の解明が進むだけでなく、発がんプロセスと炎症プロセスの真のイニシエーターと促進因子も特定しやすくなるはずだ。

例えば、がんを促進するある種のがん遺伝子は、炎症と腫瘍進行の両方において共生的役割を演じていることがすでに確認されている。すなわち、[NF-κB ファミリーの転写因子](#)は炎症と自然免疫において必須の役割を演じており、がんのイニシエーションと病勢進行におけるキープレイヤーであるとの認識が高まっている。新しい実験モデルにより、増えつつある重要ながん遺伝子ターゲットが明らかにされていき、がん細胞のアキレス腱が露わになっていくと予想される。

Oncodesign Services は、慢性炎症とがんの治療にイノベーションをもたらすため日夜努力しているライフサイエンス企業に対して、前臨床開発で成功を収めるための道のりを整え、真のオーダーメイドがん治療の基礎を構築する手助けができる。

クライアントが[洞察やイノベーションを研究室にもたらすために](#) Oncodesign Services がどのようにお手伝いできるかについては、今すぐリンク先をご覧ください。

画像提供：Oncodesign Services、Antoine Martel