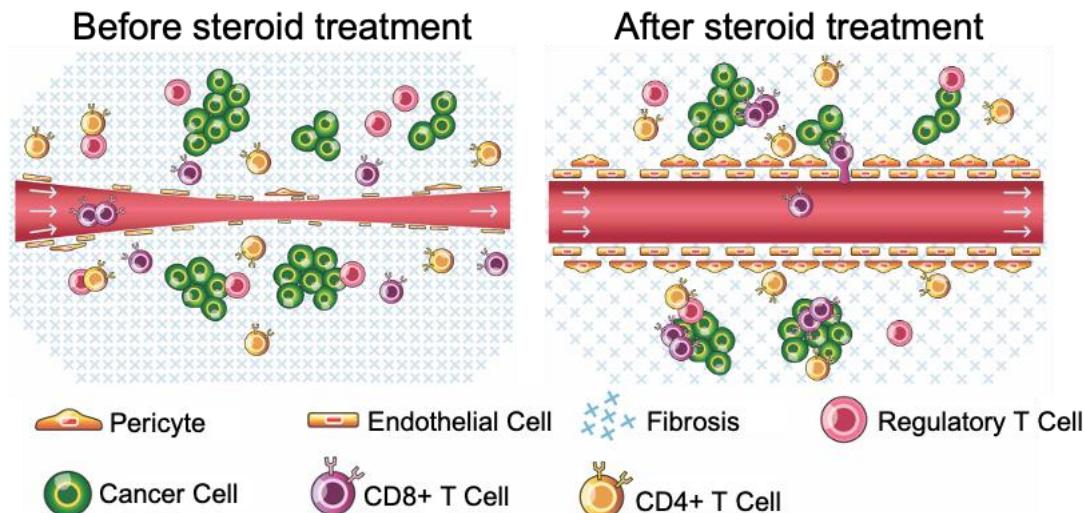


抗炎症ステロイドが癌免疫療法を予想外に促進

——制御されたステロイド投与が腫瘍血管を改善し、乳がんモデルで免疫細胞の浸潤を促進——

発表のポイント

- ◆ 短期間のステロイド（デキサメタゾン）使用は、従来の「ステロイドは免疫療法の効果を低減する」という仮説に反し、がん免疫療法の効果を増進します。
- ◆ ステロイドは腫瘍内の血流や酸素供給を改善し、免疫細胞の腫瘍への浸透性を向上させます。
- ◆ 本手法は、現在の免疫療法では十分な効果が得られない患者に新しい治療の選択肢を提供し、併用治療をより安全で効果的にする可能性があります。



未治療の腫瘍では血管が圧迫され、血管からの血液の漏出が生じ、免疫細胞の侵入が制限される。ステロイド治療は血管を再構築し、線維化を軽減し、血流を改善することで、抗がんT細胞が腫瘍に均一に浸透し、免疫療法への反応を向上させる（注1）。

概要

東京大学大学院工学系研究科のカブラル オラシオ 准教授らの研究グループは、がん治療中の吐き気抑制に広く用いられるステロイド薬デキサメタゾン（注2）が、免疫チェックポイント阻害療法（ICB）（注3）の抗腫瘍効果を増強することを発見しました。

本研究では、臨床的に意義のある制吐剤デキサメタゾンの投与プロトコル（注4）を改良し、前治療日数を延長した乳がんモデルを用いて治療を行いました。この投与スケジュールで制吐剤ステロイドを投与することで、腫瘍血管（注5）の血流が増加し、免疫細胞が腫瘍深部へより効率的に到達することが初めて確認されました（図1）。本発見の新規性は、制吐剤ステロイドの使用が、場合によっては免疫療法の効果を増強することを実証した点にあります。本研究成果は、免疫療法とステロイド投与を組み合わせた安全かつ効果的な治療戦略の開発に寄与することが期待されます。

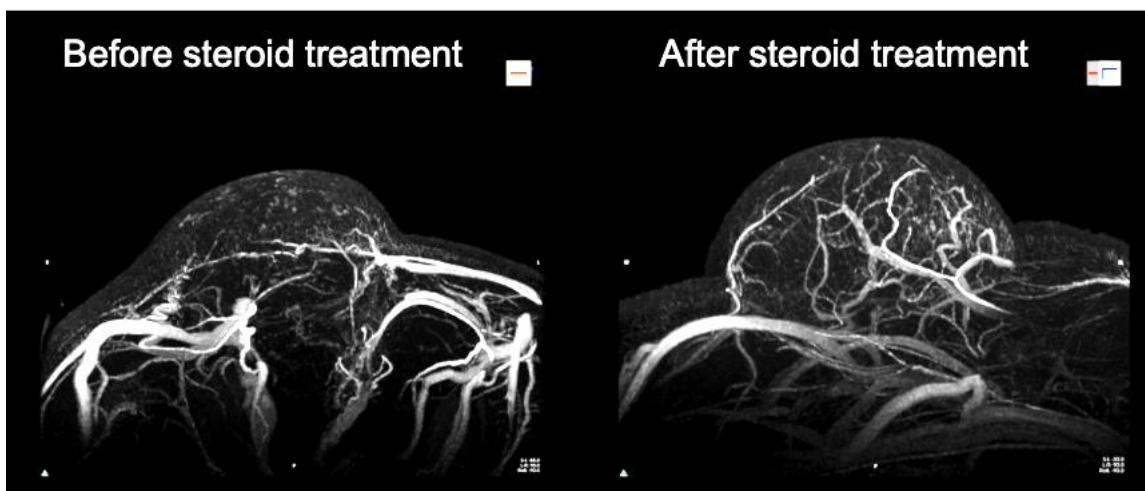


図 1：ステロイド治療により腫瘍の血管中の血流が増加し、抗がん免疫細胞と抗がん剤がより効果的に腫瘍に浸透できることを示す 3D MRI 画像（注 6）。

発表内容

従来の研究では、ステロイドが免疫反応を抑制し、免疫チェックポイント阻害薬（ICB）の効果を低下させる可能性があるという懸念が指摘されていました。その結果、ICB を用いた多くの臨床試験ではステロイドの使用が制限され、制吐剤ステロイドなどの重要な支持療法薬へのアクセスが限定的でした。

本研究では、ステロイドの効果は用量、期間、目的によって大きく異なるという近年の知見に着想を得て、臨床的に意義のある短期制吐薬デキサメタゾンのプロトコルを改良することで乳がんモデルに適用し、腫瘍血管の構造的および機能的改善（即ち血管正常化）を観察しました。この結果から、デキサメタゾンは腫瘍内の物理的障壁を低減することで灌流血管密度と酸素供給量を増加させ、免疫細胞の浸潤をより均一に促進することが明らかになりました。さらに、デキサメタゾンは免疫抑制細胞集団を減少させ、ICB によって誘導される抗腫瘍免疫応答をさらに強化しました（図 2）。

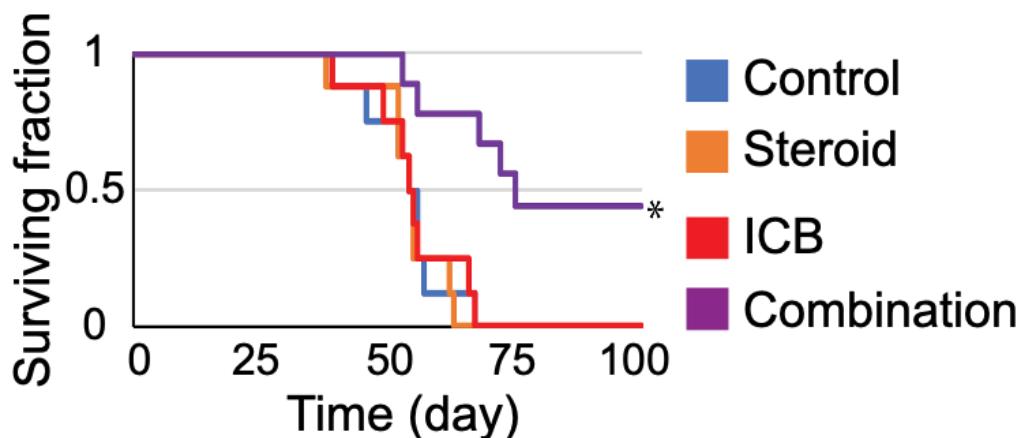


図 2：ステロイドと免疫チェックポイント阻害剤（ICB）の併用により、マウスモデルの肺転移の約 50%が消失した。

この成果は、腫瘍血管系および免疫微小環境におけるステロイドの役割に関する5年以上の研究に基づくものであり、ステロイドは免疫療法の効果を本質的に低減するという長年の仮説に疑問を呈する重要なエビデンスとなります。短期的かつ臨床的に意義のあるステロイド使用を、免疫療法の効果を向上させるよう修正することで、がん患者の生活の質が大きく向上することが期待されます。

本研究で得られた知見は、以下の成果に貢献することが見込まれます。

- ・ステロイドと免疫療法の併用に関する安全かつ効果的なガイドラインの確立
- ・ICBへの反応が不十分な患者に対する新たな戦略の開発
- ・制吐剤ステロイドを含む化学免疫療法戦略の最適化

今後、他のがん種における臨床検証および前臨床探索を行うことで、ステロイドの使用を不需要に制限することなく、より多くの患者が免疫療法の恩恵を十分に受けられるような治療枠組みの構築に寄与する可能性があります。

本研究は、関連法令を遵守し、東京大学動物実験委員会の承認を得て実施されました。すべての動物実験は、動物福祉と安全性を十分に考慮し、倫理ガイドラインに厳密に従って実施されました。

発表者・研究者等情報

東京大学 大学院工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻

カブラル オラシオ 准教授

論文情報

雑誌名：Advanced Science

題名：Antiemesis Corticosteroids Potentiate Checkpoint Blockade Efficacy by Normalizing the Immune Microenvironment in Metastatic Murine Breast Cancer

著者名：John D. Martin, Koji Nagaoka, Myrofora Panagi, Akihiro Hosoi, Fotios Mpkeris, Pengwen Chen, Thahomina T. Khan, Margaret R. Martin, Changbo Sun, Chrysovalantis Voutouri, Maria Louca, Panagiotis Papageorgis, Akira Sumiyoshi, Nobuhiro Nitta, Kazuyoshi Takeda, Ichio Aoki, Kazunori Kataoka, Triantafyllos Stylianopoulos*, Kazuhiro Kakimi*, Horacio Cabral*

DOI：10.1002/advs.202514261

URL：<https://advanced.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/advs.202514261>

研究助成

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業 挑戦的研究（開拓）（JP18H05378）、基盤研究（A）（JP23H00546）、挑戦的研究（萌芽）（JP22K19541）、国際共同研究加速基金（国際共同研究強化（B））（JP21KK0197）の支援により実施されました。さらに、本研究は日本医療研究開発機構（AMED）の次世代がん医療創生研究事業（P-CREATE）（JP17cm0106202）およびSeeds A の助成の一部を受けて実施されました。

用語解説

(注 1)

免疫細胞：体内に侵入した病原体や異常細胞を認識して排除する役割を持つ細胞の総称。

CD8⁺ T 細胞：がん細胞を直接攻撃して殺す能力を持つ免疫細胞。

CD4⁺ T 細胞：他の免疫細胞 (CD8⁺ T 細胞など) をサポートするヘルパー免疫細胞。

抗がん T 細胞 (Treg, CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺)：免疫反応を抑制する免疫細胞で、がんに対する免疫も抑えることがあります。

(注 2)

デキサメタゾン：化学療法の副作用を抑えるためによく使われる抗炎症ステロイド薬。

(注 3)

免疫チェックポイント阻害療法 (ICB)：体の免疫システムががん細胞を認識して攻撃するのを助ける治療法。

(注 4)

投与プロトコル：薬や治療を患者にどうやって与えるかの決まりやスケジュールのこと。

(注 5)

腫瘍血管／血管：腫瘍内の血液の流れを作るネットワークで、酸素、栄養、免疫細胞を届ける役割があります。

(注 6)

3D MRI イメージング：生体内で腫瘍や血管を三次元で可視化するスキャン技術。

問合せ先

〈研究内容について〉

東京大学大学院工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻

准教授 カブラー オラシオ (かぶらる オラシオ)

〈機関窓口〉

東京大学大学院工学系研究科 広報室