

令和 7 年 2 月 12 日

胃がんにおける HSP90 阻害剤の YAP1/TEAD 経路阻害、 および、腫瘍免疫環境改変を介した抗腫瘍効果 を解明

<研究成果のポイント>

- HSP90 は多くのがん関連蛋白質の安定化に関与しており、その阻害が治療法として期待されていますが、胃がんにおける効果は不明でした。
- 本研究では、HSP90 阻害剤 (AUY922) が YAP1/TEAD 経路を抑制し、腫瘍免疫微小環境を活性化することで抗腫瘍効果を示すことを明らかにしました。
- 今後、HSP90 阻害剤や、その免疫治療との併用が、難治性進行期胃がんの新たな治療選択肢となる可能性が示されました。

※本研究結果は、国際誌「Cancer Letters」に 2025 年 2 月 1 日に掲載されました。

<概要>

浜松医科大学腫瘍病理学講座の吉村克洋助教らは、テキサス大学 MD アンダーソン癌センターとの共同研究により、胃がんにおける HSP90 阻害剤の抗腫瘍メカニズムの一端を明らかにしました。

本研究ではがん関連蛋白質の安定化に関連する新規標的分子 **HSP90** を阻害することにより HSP90 阻害剤により、主要ながんシグナル伝達経路の一つである YAP1/TEAD 経路の阻害と、腫瘍免疫微小環境における腫瘍免疫応答性の活性化をもたらし、著しい抗腫瘍効果が発揮されることを発見しました。難治性進行期胃がんにおいて、**HSP90 阻害剤が新たな治療標的**となり、さらに近年、がん治療の主役である**免疫治療との併用の有効性**も示唆する画期的な研究成果として評価されました。

本研究結果は、がん研究の基礎医学雑誌として国際的に認められている「Cancer Letters」に 2025 年 2 月 1 日に掲載されました。

<研究の背景>

胃がんは胃の粘膜が何らかの原因でがん化したもので、日本では罹患数や死亡数で**第 3 位**の重要ながんの一つです。手術が困難な胃がんに対する治療として、抗がん剤、特定の分子を標的とする分子標的治療、さらに最近は新たな治療として、**免疫チェックポイント阻害薬による免疫療法**などが使用されています。また、胃癌をとりまく数多くの免疫細胞や間質細胞が複雑に構成する**腫瘍免疫微小環境**が重要であり、腫瘍免疫をどう調整・変化させていくのかが、今後のがん治療に重要であることがわかってきています。現在でも、進行期胃がんの中には、既存の治療で効果がうまく得られない症例や、治療中に耐性を示す症例も少なくありません。さらなる治療方法の開発、腫瘍免疫環境の解明が望まれています。

熱ショック蛋白質 90 (Heat Shock Protein 90; HSP90) は、多くのがん関連蛋白質の安定化・機能の維持に関係する重要な分子であり、その阻害によるがん治療の可能性が期待されています。しかし、HSP90 が胃がんにおいて果たす役割や、腫瘍免疫微小環境への影響については十分に解明されていません。

そこで、本研究では、HSP90 阻害剤の一つである AUY922 を用いて、胃がん細胞に対する効果、さらに、胃がんの腫瘍免疫微小環境に与える影響について検討を行いました。

<研究の成果>

HSP90 阻害剤は YAP1/TEAD シグナル経路の阻害を介し抗腫瘍効果を発揮する

胃癌細胞株、および、同所性移植 PDX モデルを用いて、HSP90 阻害剤「AUY922」の効果について多面的に評価をしたところ、胃癌に対して強力な抗腫瘍効果を示すことが明らかになりました。さらに、胃癌における主要ながんシグナル経路である YAP1/TEAD 経路において、標的分子の遺伝子・蛋白質発現の低下、TEAD を介した転写活性の低下、さらに、YAP・TEAD・HSP90 間の相互作用の減少などが確認されました。これにより、HSP90 阻害剤の抗腫瘍効果は主に YAP1/TEAD 経路を介して発揮されることが初めて明らかになりました。

HSP90 阻害剤は腫瘍免疫微小環境を炎症性に変化させ治療応答性を増強させる

胃癌細胞株と胃癌患者血液由来の末梢血単核球を用いた共培養実験、および、同種腫瘍移植マウスモデルを用いた解析により、HSP90 阻害剤は抗腫瘍免疫を促進することが示されました。細胞障害性 T 細胞の活性化、細胞傷害性エフェクター分子の増加、腫瘍関連マクロファージの極性変化、MHC クラス I 分子の発現増加など、腫瘍免疫微小環境がより抗腫瘍的・炎症性に改変されることがわかりました。さらに、胃癌において HSP90 阻害剤と PD-1 阻害剤の併用により、相乗的な抗腫瘍効果と腫瘍免疫応答性の増強が初めて証明されました。

<今後の展開>

本研究により、胃癌における HSP90 阻害剤の顕著な抗腫瘍効果が証明されました。これにより、**HSP90 が進行期胃癌の新たな治療標的**となる可能性が示唆されます。さらに、HSP90 阻害剤の中には、既に臨床試験での使用が確認されている薬剤もあり、今後、速やかにさらなる臨床試験での実証が期待されます。

また、本研究では HSP90 阻害の直接的な抗腫瘍効果に加え、腫瘍免疫微小環境を調整し、本来備わっている内在性免疫細胞を活性化させる作用が示されました。これは、現在広く使用されている**免疫チェックポイント阻害剤との併用療法**が有効である可能性を示唆する重要な知見です。近年、医療の進歩により進行胃癌患者の生命予後は延長しつつありますが、本研究の成果は長期にわたる胃癌の治療シーケンスにおいて、新たな治療選択肢を提供する可能性があります。

今後は、腫瘍病理学講座において、同講座の新村和也教授をはじめとするスタッフとともに、肺癌を含む他のがん種においても、HSP や YAP1/TEAD シグナル経路、および、腫瘍免疫微小環境に着目した研究を進め、新たな治療戦略の可能性について検討していく予定です。

<発表雑誌>

Cancer Letters

(DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.217354>)

<論文タイトル>

HSP90 inhibitor AUY922 suppresses tumor growth and modulates immune response through YAP1-TEAD pathway inhibition in gastric cancer

<著者>

Katsuhiko Yoshimura, Gengyi Zou, Yibo Fan, Kohei Yamashita, Lingzhi Wang, Jingjing Wu, Ruiping Wang, Shan Shao, Ailing W Scott, Jiankang Jin, Melissa Pool Pizzi, Xiaodan Yao, Calena-Abel Brown, Linghua Wang, Qiong Gan, Rebecca E Waters, Feng Yin, Shumei Song, Shilpa S Dhar, Jaffer A Ajani

<研究グループ>

国立大学法人 浜松医科大学 腫瘍病理学講座
テキサス大学 MD アンダーソン癌センター Gastrointestinal Medical Oncology

<本件に関するお問い合わせ先>

国立大学法人 浜松医科大学 腫瘍病理学講座(〒431-3192 浜松市中央区半田山 1-20-1)
助教 吉村克洋
Tel: 053-435-2220 /E-mail: ky@hama-med.ac.jp

<参考図>

図1

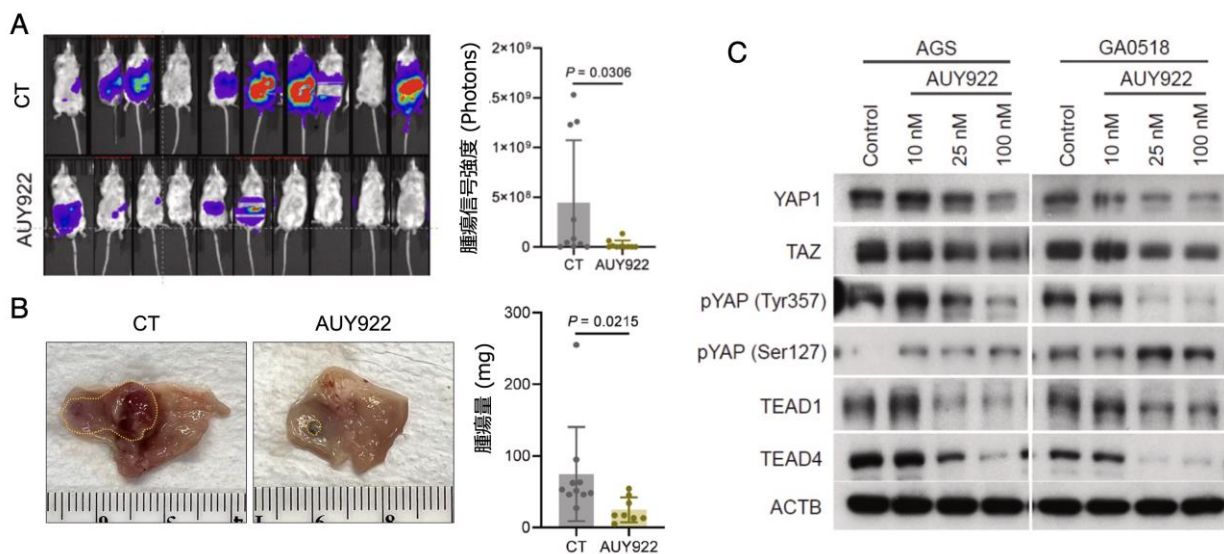


図1: HSP90 阻害剤 (AUY922) の YAP1/TEAD シグナル経路を介した抗腫瘍効果

- A. 胃がん細胞株を用いた同所性移植 PDX モデルによる腫瘍量の変化(シグナルの強さが腫瘍量を表している)。CT:対照群、AUY922:治療群。
- B. 胃がん細胞株を用いた同所性移植 PDX モデルでみられた代表的腫瘍写真と腫瘍量(mg)の変化。CT:対照群、AUY922:治療群。
- C. 胃がん細胞株における HSP90 阻害剤による YAP1/TEAD シグナル経路に関わる分子発現の変化。YAP1、経路活性化に関わる pYAP(Tyr357)、TEAD1 および TEAD4 の発現低下が示されている。AGS、GA0518 はヒト胃がん細胞株の種類。

図2

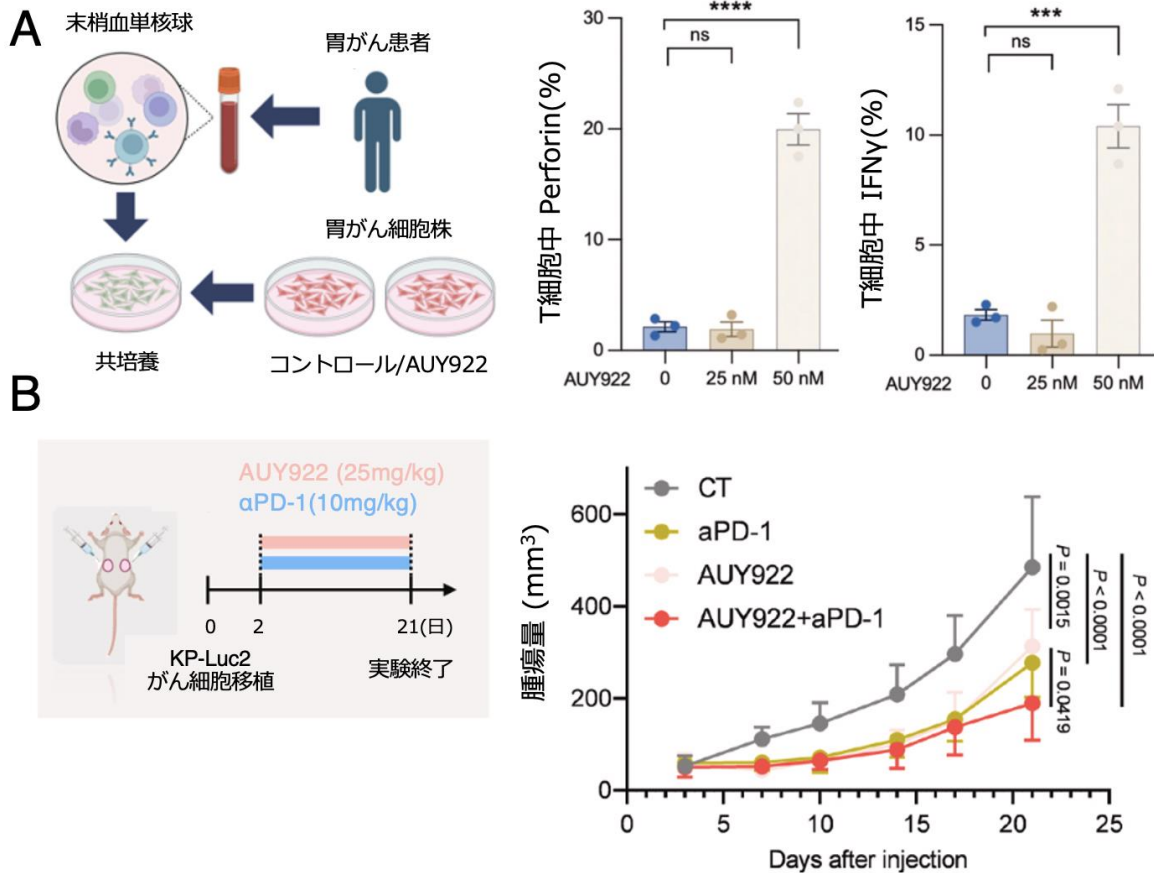


図2：HSP90阻害剤（AUY922）の胃がん免疫微小環境に与える影響

- A.** 胃がん細胞株と末梢血単核球の共培養実験による T 細胞から産生される細胞障害性分子（Perforin や IFN γ ）の変化。
- B.** マウス胃がん細胞株（KP-Luc2）の同種腫瘍移植マウスモデルを用いた HSP90 阻害剤（AUY922）、および、免疫治療（ α PD-1）との併用による治療効果。CT:対照群。