

対癌口バストネスの基盤としての自然免疫応答惹起機構の解明と応用

生島弘彬

東京大学生産技術研究所

【研究の背景】

免疫系ががん細胞を認識・排除する仕組みが生体内に存在することは以前から知られていたが、最近、T 細胞のがん細胞傷害活性を抑制する分子を阻害する抗体医薬が臨床応用され、一部のがんに著効することが示されたことから、新規がん治療法としての免疫療法には強い期待が寄せられている。しかし、がん免疫療法というスキームはこれまで主に獲得免疫という観点から捉えられてきており、獲得免疫への橋渡しをしている自然免疫ががん免疫監視機構においてどのような働きをしているのかという点は未解明な点が多く残されている。

【目的】

本研究では、自然免疫受容体が如何にしてがん細胞を認識し、それによってがんの増殖に対する生体の“防波堤”として機能しているのかという点を明らかにすることで、がん免疫研究に新たなパラダイムをもたらし、がんの予防・治療に貢献することを目指す。

【方 法】

本申請者はこれまでに、皮膚がんの一つである悪性黒色腫(メラノーマ)細胞と NK(natural killer)細胞を共培養した際にみられる NK 細胞のがん細胞傷害活性が、さらに脾臓由来の CD11b⁺細胞または CD11c⁺細胞を共培養することで増強されることを確認した。この結果は、自然免疫担当細胞ががん細胞を何らかの形で認識し、NK 細胞のがん細胞傷害活性を増強していることを示唆するものである。さらに、各種遺伝子欠損マウスを用いた検討の結果、がん細胞を認識した CD11b⁺/CD11c⁺細胞における転写因子 IRF5 (Interferon Regulatory Factor 5) の機能によって NK 細胞が活性化され、その結果がんの進展が障害されていることが明らかとなった。IRF5 は各種自然免疫受容体の下流で機能していることが知られており、一連の知見は「がん関連分子パターン(tumor-associated molecular pattern: TAMP)」の存在とそれが活性化する自然免疫受容体の存在、という仮説を提起するものである。そこで、本研究では以下の 2 点について検討を進めた。

A. 自然免疫担当細胞に発現し、がん細胞を認識する受容体の同定

自然免疫担当細胞に発現し、IRF5 を活性化し得る自然免疫受容体としては Toll-like receptor や C-type lectin receptor がこれまでに報告されている。そのため、これらの受容体が欠損したマウスを用い、移植したメラノーマの進展が亢進するかを、肺転移を観察することで検討した。また、それらの受容体の欠損によりメラノーマ細胞による IRF5 の活性化が観察できなくなるか、また、CD11b⁺/CD11c⁺細胞による NK 細胞のがん細胞傷害活性の亢進作用が見られなくなるかについても評価した。

B. A で同定された受容体によって認識されるがん細胞上の分子、すなわち「がん関連分子パターン」の探索

A で同定された受容体のリガンド候補分子を探索するために、可溶型の受容体タンパク質を作成し、それによるメラノーマ細胞の標識状況を FACS にて検討した。受容体のリガンド候補として考え得る細胞膜表面上の分子としてはタンパク質および糖鎖が挙げられることから、メラノーマ細胞を trypsin や glycosidase 等で処理した際に、可溶型受容体による細胞認識が

抑制されるか否かによって候補分子を絞った。その上で、可溶型受容体を用いた免疫沈降と質量分析を組み合わせて、受容体のリガンド分子の特定を試みた。

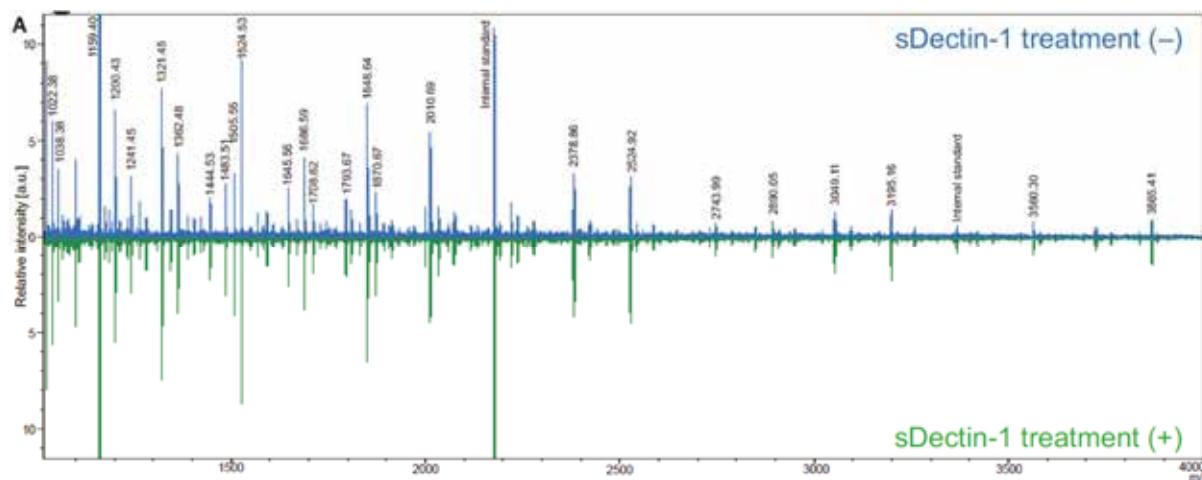
【結 果】

Toll-like receptor や C-type lectin receptor などの種々の自然免疫受容体欠損マウスを用いた検討の結果、C-type lectin receptor の一つである Dectin-1 ががん細胞を認識することにより、抗腫瘍免疫応答を惹起していることが明らかとなった。実際、B16F1 メラノーマ細胞を正常マウス・Dectin-1 欠損マウスそれぞれに尾静脈注射し、その肺転移を 14 日後に観察したところ、Dectin-1 欠損マウスにおいては、正常マウスに比して著明ながん転移が観察された。また、正常マウス由来の自然免疫担当細胞(CD11b⁺ splenocytes, CD11c⁺ splenocytes)は NK 細胞のがん細胞傷害活性を亢進させる一方、Dectin-1 欠損マウス由来の自然免疫担当細胞は、NK 細胞のがん細胞傷害活性を増強させる効果が減弱していることが確認された。

また、可溶型 Dectin-1 を作成し、がん細胞への結合を検討した結果、Dectin-1 はがん細胞上の分子構造を直接認識することで、抗腫瘍免疫応答を惹起させていることが明らかとなった。なお、Dectin-1 はメラノーマ細胞 B16F1 を含むいくつかのがん細胞を認識するが、MEF(mouse embryonic fibroblast)を含む正常細胞は認識しないことも明らかとなった。

さらに、可溶型 Dectin-1 を用いた免疫沈降と質量分析を用いて、Dectin-1 によって認識されるがん細胞上の分子構造の詳細な解析を試みているが、現在までのところ、可溶型 Dectin-1 に特異的な結合分子の同定には至っていない(図 1)。

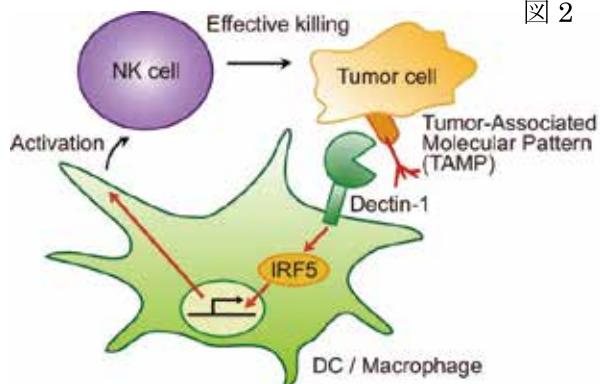
図 1



【考 察】

がん細胞が発現する TAMP とそれによって活性化される自然免疫受容体の同定を試みた。その結果、自然免疫受容体の一つである Dectin-1 ががん細胞を認識することにより、抗腫瘍免疫応答を惹起していることが明らかとなった(図 2)。今後、TAMP の詳細な分子構造決定のために、さらなる検討を進める必要がある。

図 2



【臨床的意義・臨床への貢献度】

自然免疫受容体の一つである Dectin-1 ががん細胞を認識することにより、抗腫瘍免疫応答を惹起していることが明らかとなった。本研究成果は世界に先駆けて自然免疫受容体による直接のがん細胞認識機構を明らかにしたものであり、これまで獲得免疫を基軸とした基礎・臨床研究が盛んに進められてきているがん免疫の世界にもう一本の新たな軸を与えるものである。

【参考・引用文献】

Chiba S*, Ikushima H*, Ueki H*, Yanai H, Kimura Y, Hangai S, Nishio J, Negishi H, Tamura T, Saijo S, Iwakura Y, Taniguchi T (*; equal contribution). Recognition of tumor cells by Dectin-1 orchestrates innate immune cells for anti-tumor responses. *Elife*. 2014;3:e04177.

【謝辞】

本研究を行うにあたり、研究助成を賜りました先進医薬研究振興財団に深く感謝申し上げます。