

がん細胞の増殖を抑制する免疫分子を発見

我が国において、がんは長らく死因のトップを占めており、その克服は依然として大きな課題です。近年、がんの免疫療法が注目されていますが、がんの周囲に集まってくる免疫細胞（樹状細胞）の中には、がんを攻撃するものがある一方、その活性を抑えて、がんの増殖を促進するものもあることが分かってきました。そのような免疫細胞としては、制御性 T 細胞が知られていますが、がん周囲にある制御性 T 細胞の活性がどのように制御されているかは、明らかになっていませんでした。

本研究では、マウスのがんモデルを用いて、がん細胞から分泌される細胞外小胞と呼ばれる粒子が、がん細胞周囲に集まってきた免疫細胞に取り込まれ、がん細胞の増殖を抑制することを発見しました。すなわち、樹状細胞に取り込まれた細胞外小胞は、樹状細胞に発現する免疫受容体分子 CD300a と結合し、免疫調節に関与するインターフェロンベータの樹状細胞からの産生を減少させ、これが制御性 T 細胞の活性を抑制し、がん細胞の増殖を抑制します。一方、樹状細胞の CD300a を欠損したマウスでは、インターフェロンベータの産生が増加し、制御性 T 細胞の活性が亢進し、がん細胞の増殖が促進されました。また、ヒトの皮膚がんである悪性黒色種の患者において、CD300A の発現が高い患者の生存期間は、CD300A の発現が低い患者と比べて、有意に長いことを突き止めました。

本研究により、樹状細胞の CD300a が、がんの増殖を阻害するメカニズムが明らかになりました。この研究成果は、がんの克服に向けた大きな一歩になるものと期待されます。

研究代表者

筑波大学医学医療系

澁谷 彰 教授

研究の背景

我が国において、がんは長らく死因のトップを占めており、その克服は依然として大きな課題です。近年、がんの周囲に免疫細胞が集まってくるのが注目されています。それらの免疫細胞には、CD8+陽性T細胞などのようにがんを攻撃するものがある一方、これの活性を抑えて、がんの増殖を促進する免疫細胞もあることが知られてきました。その代表的なものとして、制御性T細胞が知られていますが、がん周囲にある制御性T細胞の活性がどのように制御されているかは、明らかになっていませんでした。

本研究グループでは、これまでに、マクロファージや免疫細胞（樹状細胞）などの骨髄球系細胞の活性化を負に制御する免疫受容体 CD300a を発見し、これがリン脂質フォスファチジルセリンの受容体であることを明らかにしていることから、今回、表面にフォスファチジルセリンが発現している特徴を持つ細胞外小胞^{注1)}に着目し、がん細胞から分泌される細胞外小胞と CD300a の働き、およびこれが制御性T細胞の活性に及ぼす影響について調べました。

研究内容と成果

はじめに、樹状細胞に発現する CD300a 遺伝子の特異的に欠損するマウスの皮下に、マウス悪性黒色腫のがん細胞を移植したところ、野生型マウスに移植したがん細胞と比べて、顕著にがんが増大することを見いだしました（図 1 A、B、C）。これらのマウスに、細胞外小胞の分泌を抑制する薬剤（GW4869）またはコントロールとして PBS（リン酸緩衝生理食塩水）を投与し、同様に皮下にがん細胞を移植したところ、CD300a 遺伝子欠損マウスで増大したがんは、野生型マウスに移植したがんと同程度のサイズまでに縮小しました（図 1 A）。一方、CD300a 遺伝子欠損マウスのがん周囲には、野生型マウスと比べて、制御性T細胞が増加していることが明らかとなりました（図 2）。さらに樹状細胞特異的 CD300a 遺伝子欠損マウスに、制御性T細胞を減少させる抗 CD25 抗体、および樹状細胞から産生されるインターフェロンベータ^{注2)}を中和する抗インターフェロンベータ抗体をそれぞれ投与し、皮下にがん細胞を移植したところ、どちらにおいても、CD300a 遺伝子欠損マウスで増大したがんは、野生型マウスに移植したがんと同程度のサイズまでに縮小しました（図 1 B、C）。また、がん細胞から分泌された細胞外小胞は、樹状細胞に取り込まれること（図 3A）、CD300a 遺伝子欠損マウスの樹状細胞に細胞外小胞を加えて培養すると、野生型の樹状細胞に比べて、インターフェロンベータの産生が増加することが分かりました（図 3B）。

以上のことから、がん細胞から分泌される細胞外小胞は、樹状細胞に取り込まれて CD300a と結合し、これがインターフェロンベータの産生を抑制することで制御性T細胞の活性を抑制し、その結果としてがんの増殖を阻害していることが明らかになりました（図 4）。

さらに、The Cancer Genome Atlas（米国国立がん研究所と米国国立ヒトゲノム研究所による、さまざまながんのゲノムや変異情報などを集約・公開するプロジェクト）のデータベースを解析した結果、ヒトの皮膚がんである悪性黒色種の患者において、CD300A（ヒトにおける CD300a）の発現が高い患者の生存期間は、CD300A の発現が低い患者よりも、有意に長いことを突き止めました（図 5）。

今後の展開

本研究により、がん細胞から分泌される細胞外小胞や CD300A を標的とした、がんに対する治療法の可能性が示されました。

参考図

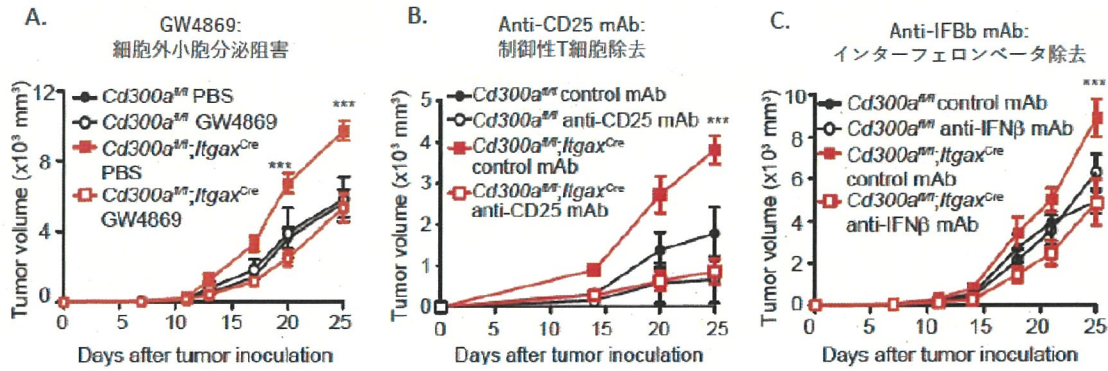


図1 野生型 (*Cd300a*^{fl/fl})、樹状細胞特異的 CD300a 遺伝子欠損マウス (*Cd300a*^{fl/fl}, *Itgax*^{Cre}) の皮下に、マウス悪性黒色腫細胞(B16)を移植し、経時的にがんのサイズを測定した。A：細胞外小胞分泌を阻害する GW4869 またはコントロールとして PBS をがんの移植前に投与。B：制御性 T 細胞を除去する Anti-CD25 抗体またはコントロール抗体をがんの移植前に投与。C：インターフェロンベータを除去する Anti-IFNβ 抗体またはコントロール抗体をがんの移植前に投与。

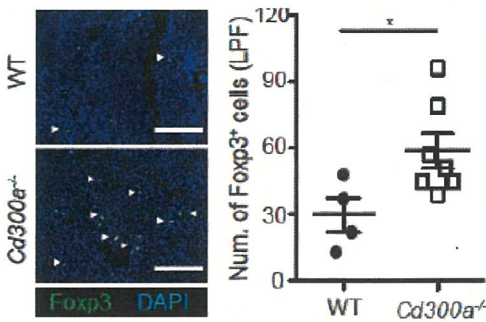


図2 野生型マウス (WT) と CD300a 遺伝子欠損マウス (*Cd300a*^{-/-}) の皮下にマウス悪性黒色腫細胞を移入し、3 週間後に制御性 T 細胞 (Foxp3⁺cells) の数を測定した。

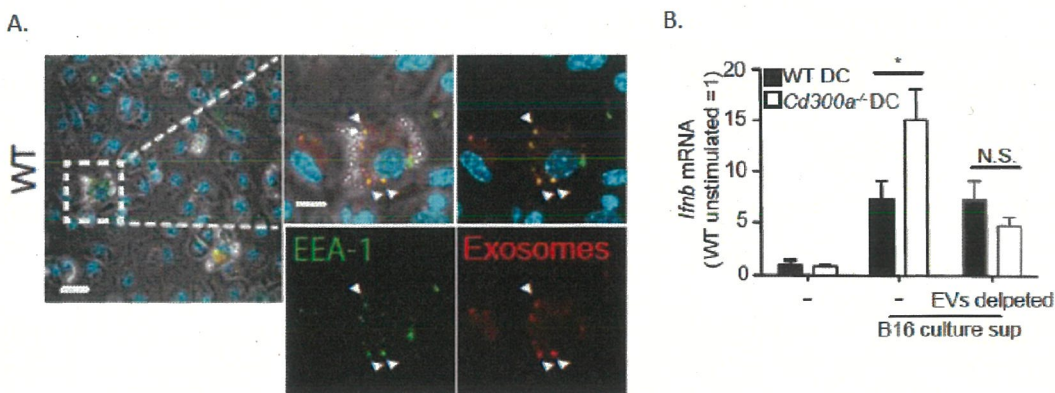


図3 細胞外小胞による樹状細胞からのインターフェロンベータ産生の制御

A. 樹状細胞に悪性黒色腫細胞 (B16) の培養上清を加えて培養し、共焦点顕微鏡にて樹状細胞を解析した。細胞外小胞 (Exosome、赤) が樹状細胞のエンドソーム (EEA-1、緑) に取り込まれている。

B. 野生型マウス (WT) 由来の樹状細胞または CD300a 遺伝子欠損マウス (*Cd300a*^{-/-}) 由来の樹状細胞に、悪性黒色腫細胞 (B16) の培養上清から細胞外小胞を除去したものと除去しないものとで培養し、インターフェロンベータの発現を解析した。細胞外小胞を除去しない培養上清では、CD300a 遺伝子欠損の樹状細胞で、野生型の樹状細胞に比べてインターフェロンベータの発現が亢進した。一方、細胞外小胞を除去した培養上清では、両方でインターフェロンベータの発現に差はなかった。

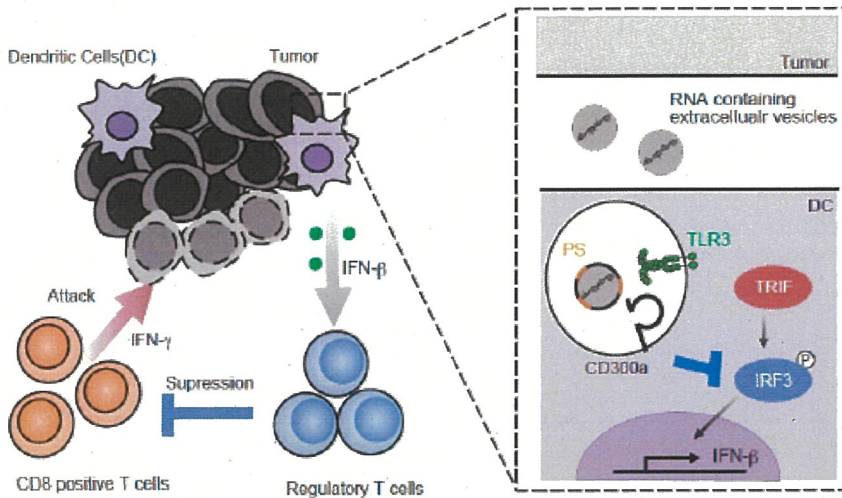


図4 本研究のまとめ

がん細胞 (tumor) から分泌された細胞外小胞 (RNA containing extracellular vesicles) は、樹状細胞に取り込まれてフォスファチジルセリン (PS) を介して CD300a と結合し、これがインターフェロンベータの産生を誘導する TRIF-IRF3 シグナルを抑制する。その結果、インターフェロンベータの産生が低下し、制御性 T 細胞 (regulatory T cells) の活性が抑制され、がん細胞を攻撃する T 細胞 (CD8 positive T cells) が活性化される。これにより、がんの増殖を阻害する。

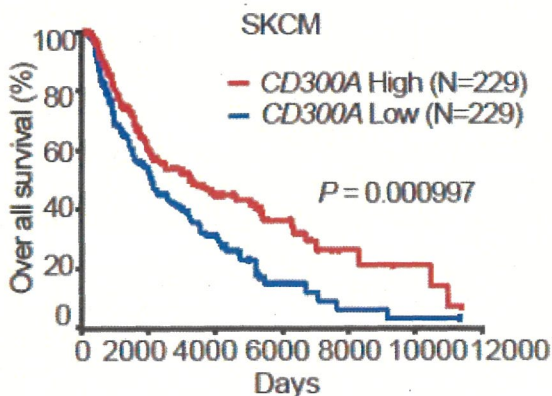


図5 ヒト悪性黒色腫患者の CD300A 発現量による生存期間の違い

Cancer Genome Atlas プロジェクトのデータベースを解析し、ヒトの皮膚がんである悪性黒色種の患者において、CD300A の発現が高い患者と低い患者での生存期間を比較した。

用語解説

注1) 細胞外小胞

あらゆる細胞から分泌される直径 50~150 nm 前後の粒子で、内部に核酸（マイクロ RNA、メッセージ RNA、DNA など）やタンパク質など細胞内の物質を含む。表面にリン脂質のフォスファチジルセリンが発現していることが特徴。免疫応答など、細胞間のコミュニケーションツールとして働いていると考えられている。

注2) インターフェロンベータ

通常、多くのウイルスやいくつかの病原体に応答して、マクロファージ、好中球、樹状細胞および他の体細胞から産生される液性タンパクの一種。抗ウイルス特性に加えて、細胞増殖抑制、免疫調節および他の多くの活性を示すことが知られている。

研究資金

本研究は、科学研究費補助金（19H03776、18H05022、16H05350、16H06387、17J06167）に基づいて行われました。

掲載論文

【題名】 Tumor-derived extracellular vesicles regulate tumor-infiltrating regulatory T cells via the inhibitory immunoreceptor CD300a

（腫瘍由来の細胞外小胞は抑制受容体 CD300a を介して腫瘍内に浸潤した制御性 T 細胞を制御する）

【著者名】 Yuta Nakazawa, Nanako Nishiyama, Hitoshi Koizumi, Kazumasa Kanemaru, Chigusa Nakahashi-Oda, Akira Shibuya

【掲載誌】 eLife (イーライフ)

【掲載日】 2021 年 11 月 8 日

【DOI】 10.7554/eLife.61999

問い合わせ先

【研究に関すること】

澁谷 彰 (しぶや あきら)

筑波大学医学医療系 教授/革新的創薬開発研究センター センター長

TEL: 029-853-3474

E-mail: ashibuya@md.tsukuba.ac.jp

URL: <http://immuno-tsukuba.com>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp