

がんが免疫の攻撃から逃がれる「もう一つの仕組み」の発見
～がんの免疫療法に新たな可能性～

研究成果のポイント

1. がん細胞が免疫からの排除を免れる免疫逃避^(注1)機構について、従来知られているものとは異なる、新たな仕組みを発見しました。
2. 新たな仕組みでは、がん細胞が産生する可溶性 CD155 タンパク^(注2)が、免疫細胞上に存在する活性化受容体 DNAM-1^(注3)と結合し、免疫細胞によるがん細胞の殺傷を抑えることがわかりました。
3. 可溶性 CD155 を除去することで、がんを治療できる可能性が示唆されました。

国立大学法人筑波大学 医学医療系 渋谷和子准教授らは、がん細胞が可溶性CD155タンパクを産生することにより、免疫細胞による殺傷効果を防いでいるという、がんの免疫逃避機構を世界で初めて発見しました。これは、従来知られている免疫逃避機構とは異なるもので、新たながん治療の道を拓く可能性があります。

私たちの身体の中では、毎日、がん細胞ができていますが、免疫細胞がこれを排除しています。しかし、がんの増殖速度が免疫細胞による排除速度よりも勝ると、がん細胞が体内で増え、がんが発症します。

正常細胞ががん化すると、がん細胞の表面にCD155タンパク（膜型CD155）が増加します。免疫細胞によるがんの排除には、この膜型CD155と、免疫細胞上の活性化受容体DNAM-1の結合が重要であることが知られています。一方、CD155タンパクには変異体として、膜型の他に、可溶性CD155があります。これまで、がん患者では健常人に比較して血清中の可溶性CD155が高いことがわかっていましたが、その機能は明らかになっていませんでした。

本研究では、可溶性CD155を産生するメラノーマ（悪性黒色腫）腫瘍株では、産生しないメラノーマ腫瘍株よりも、有意に多くの肺転移が起こることを見出しました。これは、がん細胞から産生される可溶性CD155が、がんを排除する免疫細胞であるナチュラルキラー細胞（NK細胞）^(注4)上のDNAM-1に結合することで、DNAM-1の活性化が阻害されたため、NK細胞はがんを排除できなくなったことを示唆しています。

以上の結果から、可溶性CD155を除去することで、NK細胞を活性化し、がんの排除を促進するという、新しいがんの治療法の開発が期待されます。この方法は、がん免疫の活性化を促進する方法であり、従来用いられてきた、がん免疫の抑制を解除する免疫チェックポイント阻害剤とは作用機序が異なるため、この薬剤が効かない患者にも効果を示すと考えられます。

本研究成果は、2020年2月10日付で米国科学誌「Journal of Experimental Medicine」のオンライン速報版で公開されました。

研究の背景

私達の身体の中では、毎日、がん細胞ができていますが、免疫細胞がこれを排除しています。そのため、すぐにがんを発症することはありません。しかし、がんの増殖速度が免疫細胞による排除速度よりも勝ると、がん細胞が体内で増え、がんが発症します。このように、がん細胞が免疫システムからの排除を免れることを免疫逃避と言います。

がんの免疫逃避機構を明らかにし、これを人為的に制御できるようになれば、がんの新しい治療法の開発につながります。免疫逃避機構の一つとして、がん細胞が免疫細胞に抑制シグナルを入れることによって免疫逃避を行なっていることがすでに明らかにされており、これを阻害する薬剤が、ノーベル賞受賞でも有名になった、免疫チェックポイント阻害剤です。しかしながら、免疫チェックポイント阻害剤の効かない症例も多くあり、全く別の免疫逃避機構の発見が期待されていました。

研究内容と成果

正常細胞ががん化すると、がん細胞の表面に発現するCD155タンパク（膜型CD155）が増加します。免疫細胞によるがんの排除には、この膜型CD155と、免疫細胞上に発現する活性化受容体DNAM-1の結合が重要であることが知られています。一方、CD155には膜型の他に、変異体の可溶型CD155があります。これまで、がん患者では健常人に比較して血清中の可溶型CD155が多いことがわかっていましたが、その機能は明らかになっていませんでした。

そこで本研究グループは、可溶型CD155を産生するメラノーマ腫瘍株と、産生しないメラノーマ腫瘍株をマウスに移入したところ、可溶型CD155を産生するメラノーマ腫瘍株で、有意に多くの肺転移が起こることを見出しました（図1A）。腫瘍から産生された可溶型CD155は、がんを排除する免疫細胞であるNK細胞に結合していました。さらに、可溶型CD155による肺転移の促進は、DNAM-1遺伝子欠損マウスでは起こらないことや（図1B）、試験管内の分析にて可溶型CD155がDNAM-1によるがん細胞の殺傷（細胞傷害活性）を阻害することなどから（図2）、可溶型CD155がNK細胞上のDNAM-1に結合することで、DNAM-1と膜型CD155の結合を阻害し、NK細胞ががんを排除できなくなっていることがわかりました（図3）。

今後の展開

本研究により、がん細胞は可溶型CD155を分泌することにより免疫逃避を行なっていることが明らかになりました。このことから、体内から可溶型CD155を除去すれば、身体が本来持っている免疫システムによってがん細胞が排除されると考えられ、がんの新しい治療法の開発につながることが期待されます。

既存の免疫チェックポイント阻害剤は、免疫細胞への抑制シグナルの阻害による治療法でした。一方、可溶型CD155の除去は、活性化シグナルを促進するものであり、作用機序が全く異なります。従って、免疫チェックポイント阻害剤の効果が薄い患者への治療にも役立つ可能性があります。

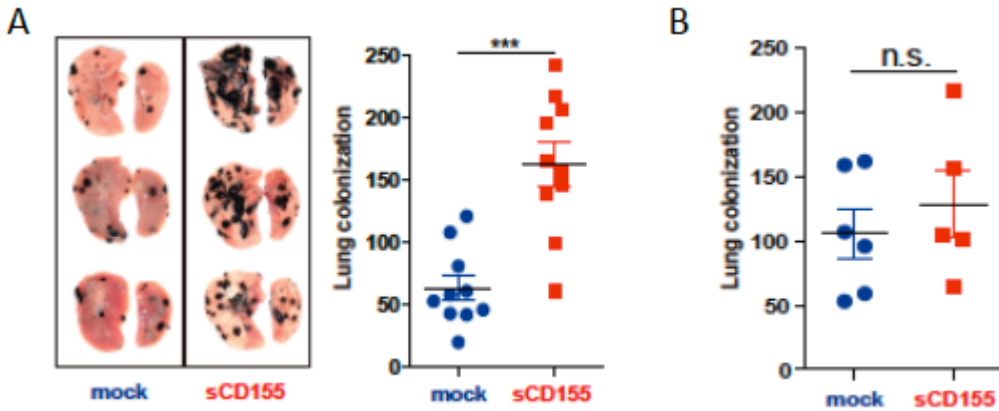


図1 可溶性 CD155 による肺転移の促進

- (A) 可溶性 CD155 産生メラノーマ腫瘍株 (sCD155) とコントロールメラノーマ腫瘍株 (mock) を野生型マウスに移入すると、可溶性 CD155 産生メラノーマ腫瘍株の方が有意に多くの肺転移が起こった。
- (B) 一方、DNAM-1 遺伝子欠損マウスでは、その差が認められなかった。

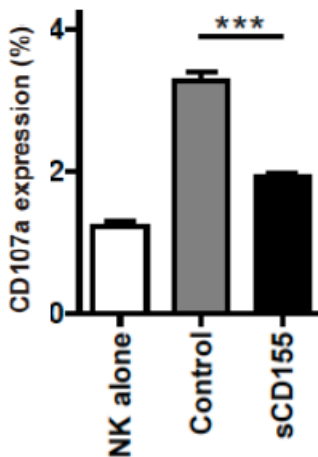


図2 可溶性 CD155 による NK 細胞の細胞傷害活性の阻害

NK 細胞と腫瘍細胞株の共培養系に可溶性 CD155 を添加すると、NK 細胞の細胞傷害活性が阻害された。縦軸の CD107a の発現は、NK 細胞の細胞傷害活性を示す。NK alone は、NK 細胞のみ培養した時の CD107a の発現を示す。Control と sCD155 は、NK 細胞と腫瘍細胞株の共培養時の CD107a の発現を示しており、腫瘍細胞株との出会いによって NK 細胞の CD107a 発現が上昇するが、sCD155 を添加することで、CD107a 発現が抑制されることがわかった。

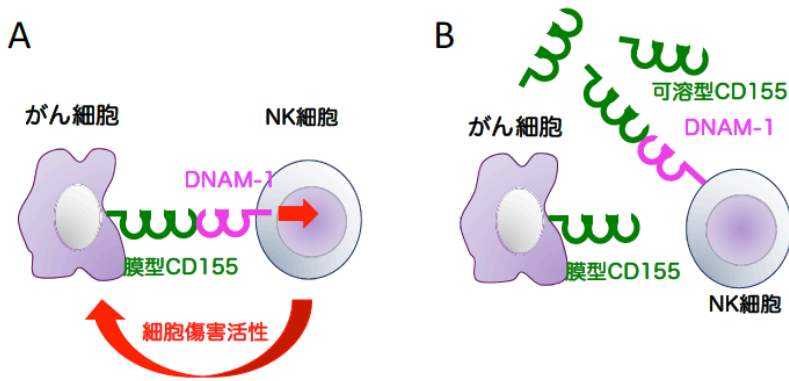


図3 可溶性 CD155 により、がん細胞の免疫逃避が生じる仕組み

- (A) NK 細胞上の DNAM-1 とがん細胞上の膜型 CD155 が結合すると、DNAM-1 から活性化シグナルが伝達され、NK 細胞が活性化し、がん細胞を殺傷する。
- (B) がん細胞から産生される可溶性 CD155 は、DNAM-1 に結合する。そのため、DNAM-1 と膜型 CD155 の結合が阻害され、NK 細胞が活性化されず、がん細胞を殺傷できない。

用語解説

注1) 免疫逃避

がん細胞が免疫システムによる排除から免れること。

注2) 膜型 CD155

がん細胞に高発現するタンパク質で、DNAM-1 と結合することで、免疫細胞が活性化する。膜型 CD155 の変異体が可溶性 CD155 である。

注3) DNAM-1

免疫細胞（特に NK 細胞）に発現する活性化受容体。免疫細胞に活性化シグナルを伝達する。

注4) ナチュラルキラー細胞（NK 細胞）

リンパ球の一つ。がん細胞を殺傷して排除する働きを持つ。

掲載論文

【題名】 Tumor-derived soluble CD155 inhibits DNAM-1-mediated antitumor activity of natural killer cells

(腫瘍が産生する可溶性 CD155 は、DNAM-1 による NK 細胞の抗腫瘍活性を阻害する)

【著者名】 Genki Okumura, Akiko Iguchi-Manaka, Rikito Murata, Yumi Yamashita-Kanemaru, Akira Shibuya, and Kazuko Shibuya

【掲載誌】 Journal of Experimental Medicine (DOI:10.1084/jem.20191290)

問い合わせ先

渋谷 和子 (シブヤ カズコ)

筑波大学 医学医療系／革新的創薬開発研究センター 准教授