



腫瘍血管を介在する免疫細胞の制御からみた新規治療法の開発

医学部附属病院 手術部

講師 野田 剛広

<https://researchmap.jp/t-noda>

医学系研究科 消化器外科学

准教授 小林 省吾

<https://researchmap.jp/30452436>

教授 江口 英利

<https://researchmap.jp/abcdabcdabcd>



研究の概要

癌組織における腫瘍血管は、癌細胞からの各種サイトカインの影響により不規則に拡張し脆弱な血管壁を持つ。これらの腫瘍血管内皮細胞 (TEC) の異常機能・異常構造を正常化することで癌の増殖・転移を抑制する「腫瘍血管正常化」という概念が提唱されている。一方、癌微小環境を構成する細胞は、血管内皮細胞、免疫細胞や線維芽細胞など多岐にわたるが、これらの細胞は、それぞれの細胞間相互作用により癌の発育進展に有利な環境を形成している。本研究では、腫瘍血管を介した免疫細胞の制御機構解明を行った。癌組織において腫瘍浸潤 CD8陽性 T 細胞は、腫瘍血管内にトラップされ疲弊化による機能不全に陥っていた。これらは腫瘍血管における膜貫通型蛋白 glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B (GPNMB) を介しており、GPNMB の機能抑制により腫瘍浸潤 T 細胞の疲弊化が回復し、癌細胞に対する免疫反応の改善が見られた。癌微小環境における腫瘍血管の制御により腫瘍浸潤 T 細胞の機能回復に繋がる可能性があり、GPNMB が key molecule となりうる事が判明した。

研究の背景と結果

癌研究において、これまでヒト癌細胞株や免疫不全マウスによる研究が数多く行われてきた。一方、免疫細胞を含む癌微小環境を再現したモデル作成には免疫不全マウスでは十分な解析が不可能であり、本研究では、癌微小環境における免疫機能解析のため Immunocompetent mouse を使用して癌微小環境再現モデルを作成した。

癌細胞 (BNL-T) と TEC の混合投与群 (BNL-T+TEC) において、正常血管内皮細胞 (NEC) との投与群 (BNL-T+NEC) と比較して、腫瘍形成が促進され腫瘍体積は約 1.5 倍となった (Fig.1A, B)。腫瘍組織では、BNL-T+TEC 群において CD31 陽性腫瘍血管内腔 (Red) に CD8 陽性 T 細胞 (green) が留まっていることが確認された (Fig.1C)。TEC を混合投与した群では、CD8 陽性 T 細胞の IFN- γ 産生能は有意に低下しており、TEC による CD8 陽性 T 細胞の疲弊化が誘導されていた。

次世代シーケンサーを用いて TEC および NEC の遺伝子発現解析では、TEC および NEC 間において発現差を認めた 42 遺伝子を同定し、GSEA によるシグナル解析では IFN- γ 反応シグナルが関与していた (Sup. Fig. 1A, B)。GPNMB は、IFN シグナル関連遺伝子の一つであり、TEC において細胞質に発現を認め、*in vivo* においても腫瘍組織における血管内皮に GPNMB 発現を認めた (Sup. Fig. 1C, D)。

TEC に対する GPNMB 発現抑制により、腫瘍体積や腫瘍血管数は有意に減少し、腫瘍内浸潤 CD8 陽性 T 細胞数は増加を認めた。疲弊化 T 細胞マーカーである PD-1 陽性 Tim-3 陽性 CD8 陽性 T 細胞は有意に減少していた (Fig. 2A)。さらには腫瘍浸潤 CD8 陽性 T 細胞の IFN- γ 産生能は有意に増加しており、T 細胞疲弊化の改善が認められた (Fig. 2B)。

研究の意義と将来展望

癌微小環境を包括的に制御するためには、癌細胞のみならず血管細胞や免疫細胞などの構成細胞の細胞間相互作用をコントロールすることが必要である。近年、免疫チェックポイント阻害剤を使用した癌に対する免疫治療の進歩は著しく、またいくつかの癌腫において免疫チェックポイント阻害剤と血管新生阻害剤の併用による相乗効果も示されている。これは、癌微小環境の構成細胞を標的とすることが、癌そのものに対する治療となりうることを示している。癌治療における第一選択薬は、これまで使用されてきた癌細胞のみを標的とする殺細胞性抗癌剤から、免疫チェックポイント阻害剤へとシフトしてきている。今後、

免疫治療の効果を最大限に引き出すための癌微小環境における腫瘍血管を介した免疫細胞研究が発展していくことが期待される。

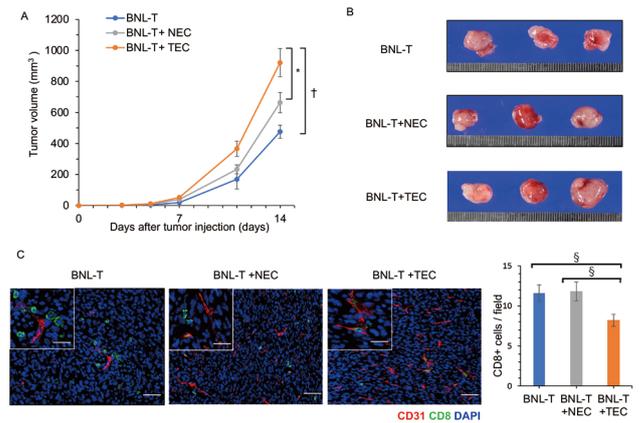


Figure 1

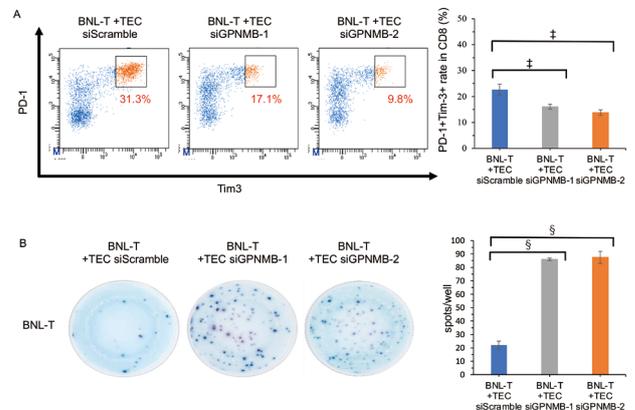
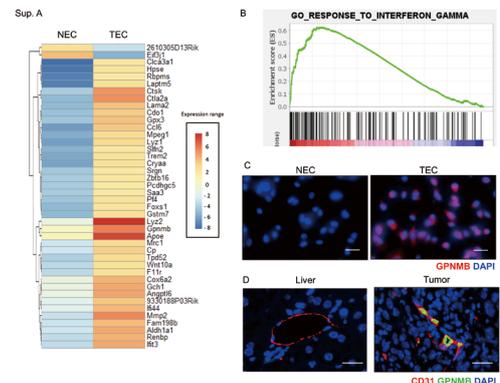


Figure 2



Supplementary Figure 1

特許

論文

参考URL

キーワード

Sakano, Yoshihiro; Noda, Takehiro; Kobayashi, Shogo et al. Tumor endothelial cell-induced CD8+ T-cell exhaustion via GPNMB in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci.* 2022, 113(5), 1625-1638. doi: 10.1111/cas.15331

腫瘍血管、GPNMB、疲弊化、免疫細胞