

奨励賞受賞者の横顔紹介（日本語での研究内容の紹介）

受賞年度【領域】：2022 年度【基礎】

受賞者氏名（所属先）：半谷 匠（コロンビア大学 Herbert Irving Comprehensive Cancer Center 博士研究員）

受賞課題：死細胞由来分子による腫瘍免疫微小環境制御機構の解析



【研究内容紹介】

近年がん増殖の場として、腫瘍免疫微小環境（tumor immune microenvironment; TIME）の概念が注目されています。TIME においては、がん細胞と免疫細胞および非免疫細胞が相互に影響し合い、腫瘍の増殖、転移に有利な微小環境ががんの増殖とともに構築されていきます。また、免疫チェックポイント阻害療法が種々のがんで高い効果を発揮することが明らかとなつていますが、奏功するのは一部の患者のみとなつています。最近では、TIME における免疫抑制状態が免疫チェックポイント療法の治療抵抗性に寄与していることが分かってきており、TIME は治療標的としても注目されています。

一方 TIME においてがん細胞は恒常的に細胞死を起こし、damage-associated molecular patterns (DAMPs) と呼ばれる免疫調節能を持った自己由来分子群を放出することが分かっています。DAMPs は感染を伴わない炎症反応（sterile inflammation）を惹起する分子として知られていますが、がんの増殖にどのような影響を及ぼすかは殆ど分かっていませんでした。そこで我々は「がん死細胞から放出される DAMPs が免疫応答を抑制し、がん増殖を促進する」との仮説を立て、新たな DAMPs の同定を試みました。

我々はまず、がん死細胞から代表的な炎症性サイトカインである TNF- α の産生を抑制する分子が放出されることを見出しました。一連の解析によりこの免疫抑制作用の責任分子が脂質メディエーターである prostaglandin E2 (PGE2) であることを示しました。さらにがん死細胞から放出された PGE2 が抗腫瘍免疫応答を抑制する M2 マクロファージの分化を誘導し、腫瘍増殖を促進することを示しました。

また、がん死細胞は代表的なケモカイン分子である CXCL1/2 の発現を誘導する分子も放出することが分かり、種々の解析によりこのケモカイン分子を誘導する DAMP として Translationally-controlled tumor protein (TCTP) を同定しました。さらに解析を進めると TCTP は抗腫瘍免疫応答を強力に抑制する Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) を TIME に呼び寄せることが分かりました。また、この MDSCs が抗腫瘍免疫応答の主要な担い手である CD8 陽性 T 細胞および NK 細胞を抑制することでがんの増殖を促進することが分かりました。また低分子化合物あるいは TCTP に対する抗体で TCTP の働きを抑制することで抗腫瘍効果が得られることが分かりました。

一連の研究はがん細胞が持つ巧妙な免疫抑制機構の新たな一面を明らかにするとともに、がん死細胞由来分子が新たながん免疫療法のターゲットとなりうることを示したものとと言えます。

