

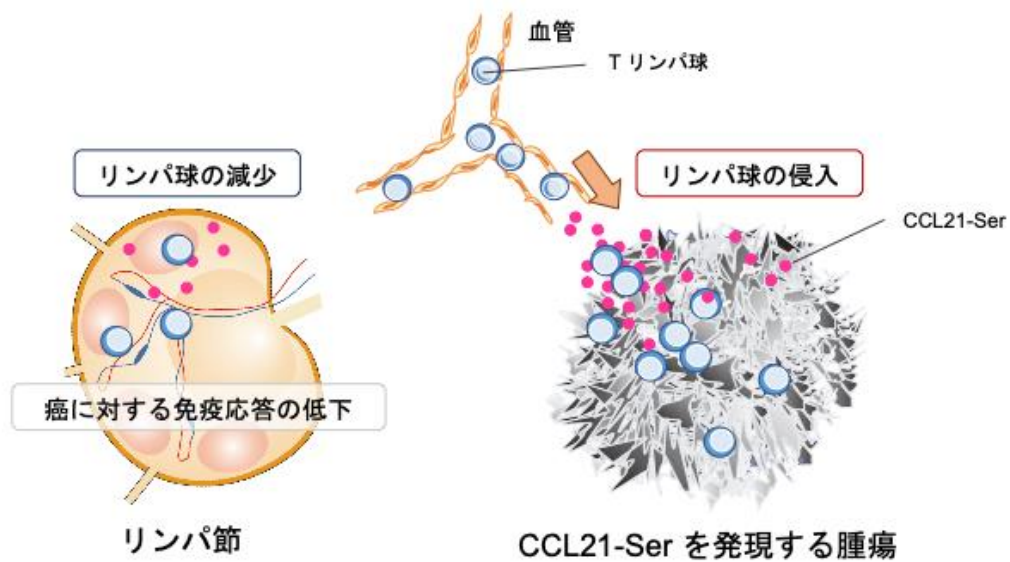
リンパ球移動を誘導するタンパク質が、皮膚がんを悪化させることを発見 皮膚がんの新たな治療戦略につながる可能性

2023.7.10

近畿大学理工学部

近畿大学理工学部（大阪府東大阪市）生命科学科・早坂晴子 准教授と飯田慶 講師、徳島大学先端酵素学研究所・大東いずみ 准教授の研究グループは、悪性度の高い皮膚がんである悪性黒色腫^{※1}において、リンパ球移動を誘導するタンパク質ケモカイン CCL21-Ser が、腫瘍へのリンパ球浸潤を促進し、癌を悪化させることを見出しました。

本件に関する論文が、令和5年（2023年）7月8日、日本癌学会の英文機関誌 Cancer Science (IF: 6.5) にオンライン掲載されました。



CCL21-Ser による腫瘍増大

腫瘍組織由来のCCL21-Serがリンパ球を引き付け、血管から腫瘍内にリンパ球が侵入する。一方、リンパ節内に入るリンパ球は減少し、リンパ節での抗腫瘍免疫応答が低下する。その結果、腫瘍に対する攻撃が低下し腫瘍が増大する。

【本件のポイント】

- ・ ケモカイン CCL21-Ser は免疫細胞を組織に移動させる作用をもつタンパク質であり、ヒト悪性黒色腫では CCL21-Ser の発現レベルが高いと予後が悪い。
- ・ マウス癌細胞移植モデルにおいて、CCL21-Ser を発現させた悪性黒色腫細胞では、CCL21-Ser を発現しない悪性黒色腫細胞よりも腫瘍形成が増大した。
- ・ CCL21-Ser は、悪性黒色腫への T リンパ球浸潤を促進する一方で、リンパ節へのリンパ球移動を低下させた。
- ・ CCL21-Ser はリンパ節での抗腫瘍免疫応答を低下させ、悪性黒色腫を悪化させることが明らかになった。

【本件の内容】

悪性黒色腫は、特に白色人種で多くみられる悪性度の高い皮膚がんの一種です。これまでの疫学研究では、CCL21-Ser の発現レベルの高いヒト悪性黒色腫は予後が悪いことが報告されています。CCL21-Ser はリンパ節などの二次リンパ組織と胸腺で発現するケモカイン^{※2} です。しかし、悪性黒色腫で発現する CCL21-Ser がどのようなメカニズムで癌を悪化させるかについての詳細は明らかになっていませんでした。研究グループは、マウスの実験モデルを用いて、悪性黒色腫細胞が発現する CCL21-Ser の腫瘍形成に対する影響を調べました。その結果、CCL21-Ser は悪性黒色腫を増大させることがわかりました。腫瘍組織の免疫細胞構成を調べたところ、CCL21-Ser を発現する腫瘍組織では、腫瘍に対する攻撃能力をもたないナイーヴリンパ球^{※3} の浸潤が増加していました。ナイーヴリンパ球はリンパ節で活性化することで腫瘍に対する攻撃能力をもつようになる細胞です。リンパ節におけるナイーヴリンパ球数を解析したところ、CCL21-Ser 発現腫瘍を形成させたマウスで減少していました。リンパ節でのナイーヴリンパ球減少は抗腫瘍免疫の低下につながります。以上のことから、悪性黒色腫で発現する CCL21-Ser が抗腫瘍免疫を低下させ、腫瘍が増大するメカニズムが推定されました。

ケモカインは、リンパ球などさまざまな免疫細胞の移動を媒介する低分子タンパク質です。このため、腫瘍組織に浸潤する免疫細胞の構成と免疫応答に深く関わっています。また最近、癌転移の臓器指向性にも関与することが明らかになっており、例えば、リンパ節に発現する CCL21 がその受容体を発現する乳癌細胞の転移に関与します。本研究の成果は、ケモカイン発現制御による抗腫瘍免疫応答の活性化など、免疫療法における新たなアプローチにつながると期待できます。

【論文掲載】

雑誌名：Cancer Science

発刊元：Wiley Online Library

論文名：CCL21-Ser expression in melanoma cells recruits CCR7⁺ naïve T cells to tumor tissues and promotes tumor growth (悪性黒色腫細胞が発現する CCL21-Ser は CCR7 陽性の ナイーブ T 細胞を腫瘍組織に動員し、腫瘍を増大させる)

著者：宮本芽久美¹、川戸優揮¹、藤江亮之介¹、黒蕨馨¹、藤原翔¹、信澤怜佳¹、林亮太¹、飯田慶¹、大東いずみ²、早坂晴子^{1*})

所属：1 近畿大学、2 徳島大学 (*責任著者)

DOI: <http://doi.org/10.1111/cas.15902>

【研究の詳細】

研究グループは、CCL21-Ser タンパク質をコードする *Ccl21-a* 遺伝子を欠損したマウスに、遺伝子導入により CCL21-Ser を発現させた悪性黒色腫細胞を移植し、CCL21-Ser の腫瘍進展に対する作用を調べました。その結果、CCL21-Ser を発現する悪性黒色腫では、CCL21-Ser を発現しない悪性黒色腫と比較して、マウスでの腫瘍が増大しました。CCL21-Ser を発現する悪性黒色腫に浸潤した免疫細胞の構成を調べたところ、CCL21-Ser の受容体である CCR7 レベルが高く、腫瘍に対する攻撃能力をもたないナイーヴリンパ球の浸潤が増加していました。また抗腫瘍免疫を抑える作用をもつ免疫細胞の一部も増加していました。一方、リンパ節のナイーヴリンパ球数を解析したところ、CCL21-Ser 発現腫瘍の免疫応答を担う所属リンパ節で、その数が減少していました。ナイーヴリンパ球は所属リンパ節で活性化することで腫瘍に対する攻撃能力をもつようになるため、所属リンパ節でのナイーヴリンパ球減少は抗腫瘍免疫の低下につながります。次にマウスの静脈にリンパ球を移入し、一定時間後の腫瘍組織への移行効率を解析したところ、CCL21-Ser 発現腫瘍組織ではナイーヴリンパ球の移行効率が高いことがわかりました。このことは、CCR7 を発現するナイーヴリンパ球は悪性黒色腫が発現する CCL21-Ser に反応して腫瘍組織に移動することを示します。さらに、ヒト悪性黒色腫に浸潤した免疫細胞構成について、がんゲノムデータベースのデータを機械学習的手法^{※4}により解析したところ、CCL21 発現レベルの高いヒト悪性黒色腫において、ナイーヴリンパ球の存在割合が高いことが明らかになりました。

以上の結果より悪性黒色腫で発現する CCL21-Ser が抗腫瘍免疫を低下させ、腫瘍が増大するメカニズムが明らかになりました。

【研究支援】

本研究は、科学研究費補助金 基盤研究 (C)(課題番号 22K06823) の支援のもとにおこなわれました。

【用語解説】

- ※1 悪性黒色腫：皮膚がんの一種で、メラニン色素を産生するメラノサイトが悪性化してできる腫瘍である。メラノーマともいう。白色人種に多くみられ、日本人では 10 万人あたり 1~2 人とされている。リンパ節や肺などに転移しやすく、進展した場合の予後は不良である。
- ※2 ケモカイン：白血球の細胞遊走（細胞が特定の方向への移動すること）を誘導する活性をもつサイトカイン（細胞にシグナルを伝える低分子タンパク質）の一群で、これまでに 50 種類以上が報告されている。特定のケモカインは特定の 7 回膜貫通型 G タンパク質共役型受容体に結合し、細胞内にシグナルを誘導する。
- ※3 ナイーヴリンパ球：これまで抗原に出会ったことのないリンパ球であり、通常は二次リンパ組織（リンパ節など）と血中とを循環している。腫瘍形成などによりリンパ節に抗原が運ばれた場合、リンパ節のナイーブリンパ球が抗原を認識し、腫瘍を攻撃できる活性化リンパ球へと変化する。
- ※4 機械学習的手法：コンピュータに大量のデータを学習させ、データの分類や予測を行う技術