



悪玉の腫瘍内マクロファージを善玉に変えてがんを治す試みに成功

研究成果のポイント

- ・悪玉マクロファージ（がん内に居てがんを助ける）を、がん傷害性の善玉に変える方法を初めて示した。
- ・ウイルス由来の 2 重鎖リボ核酸（RNA）にこの善玉変換作用があることを解明した。
- ・これまで難しかったがんの免疫治療に新しい方法を導入できる。

研究成果の概要

がん浸潤しているマクロファージ（悪玉，M2 型）は、がんの増殖、浸潤、転移など悪性の振舞いに必須の細胞と報告されてきました。志馬助教らはこの悪玉細胞が自然免疫のアジュバント、2 重鎖 RNA の作用によって、がん傷害性の M1 型に変換することを示しました。2 重鎖 RNA の投与を受けた担がんマウスのがんは壊死になって退縮し、長期延命に繋がりました。

本研究成果は、自然免疫が腫瘍内マクロファージへの直接作用でがんを治癒させる可能性を示し、新しい免疫アジュバント療法の開発へのヒントとなります。

論文発表の概要

研究論文名：TLR3/TICAM-1 signaling converts tumor-supporting myeloid cells to tumoricidal effectors.

（2 重鎖 RNA 認識の TLR3/TICAM-1 シグナルが腫瘍サポート性のマクロファージを腫瘍傷害性に変える）

著者：氏名 Shime H, M. Matsumoto, H. Oshiumi, S. Tanaka, A. Nakane, Y. Iwakura, H. Tahara, N. Inoue, and T. Seya.

所属：志馬寛明，松本美佐子，押海裕之，瀬谷 司（北海道大学 医学研究科免疫学分野），田中伸哉（北海道大学 医学研究科腫瘍病理学分野），中根明夫（弘前大学），岩倉洋一郎，田原秀晃（東京大学）井上徳光（大阪府立成人病センター研究所）

公表雑誌：米国科学アカデミー紀要 *Proc Natl Acad Sci USA*. (in press) January 16, 2012.

公表日：日本時間(現地時間) 2012 年 1 月 17 日 (火) 午前 5 時 (米国東部時間 2012 年 1 月 16 日午後 3 時)

研究成果の概要

(背景) がんが浸潤・転移など悪性の形質を維持する仕組みの1つに、腫瘍内のマクロファージの悪性化補助作用が挙げられます。悪性化補助作用とは、腫瘍に浸潤したマクロファージが腫瘍の増殖・維持・浸潤を強くサポートして腫瘍に都合の良い微小環境の形成を促進することです。がんが転移を起こしたり、術後療法が効き難い原因の1つにこの好がん(M2と呼ぶ)マクロファージが関与していることが知られています。マクロファージは自然免疫の細胞なので、免疫を改変することによってM2マクロファージの腫瘍補助作用を抑えて、がんを抑制する方法があるかもしれません。しかし、このような方法論の抗がん免疫療法は今まで成功していませんでした。

志馬寛明助教(医学研究科免疫学分野)は、がんを移植されたマウスに合成2重鎖RNAを射つ(自然免疫を活性化させる)ことによって、がんのM2マクロファージを善玉のM1タイプに変えうることを示しました。その際起きた事象は、腫瘍壊死因子(TNF- α)というサイトカインの放出によるがんの出血性壊死と強い退縮でした。結果的にマウスはがんによる死を免れました。

(研究成果)

C57BL/6(黒い純系)マウスに腫瘍を植える(担がんマウス)モデルを使って、2重鎖RNA(polyI:C)投与が腫瘍(この例では3LLという同種の腫瘍)を退縮させることを見出しました。polyI:Cはウイルス2重鎖RNAの合成物で、Toll-like receptor (TLR)3, MDA5など複数の宿主自然免疫レセプターによって認識され、インターフェロン(IFN- α/β)やサイトカインを誘導します。この腫瘍退縮はTNF- α 遺伝子欠損(KO)マウスで起きなくなるので、polyI:CがTNF- α を宿主細胞に誘導して抗がん効果が現れるとわかりました。

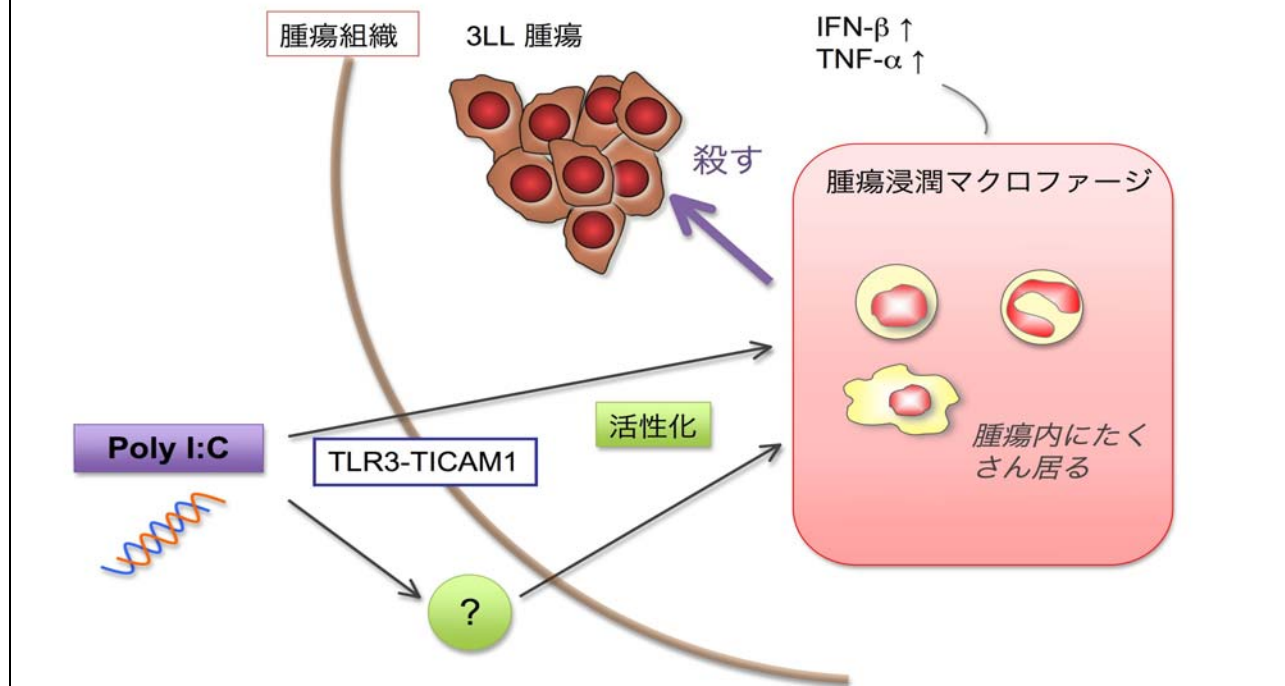
PolyI:C認識によって同時に腫瘍のM2マクロファージもM1タイプに変換しました。PolyI:C認識によりTNF- α を誘導する経路は複数あることが知られていますので、これらの経路を個別に査定できる種々の遺伝子欠損(KO)マウスで調べると、腫瘍内マクロファージのTLR3/TICAM-1経路がTNF- α 産生の鍵になることが判明しました。この経路はIFN- α/β など基本的にはマクロファージのM1シフトを起動する経路でした。以上の結果は、ウイルスのある種のRNA誘導体は腫瘍関連マクロファージを腫瘍攻撃型に変えてがん退縮を引き起こすことを示唆します。

(今後への期待)

手術後のがんを免疫で治療することが出来れば、副作用の少ない術後免疫療法が確立します。しかし、大方の期待に反して免疫療法は効かない例が多いことが難点として報告されてきました。免疫は本来、外来微生物に対する生態防御系であり、ウイルスなどに強い効果を発揮することが知られています。例えば、多くのウイルス性の風邪は免疫によって数日以内に終息します。この基盤に自然免疫の病原体認識とシグナルの機構があることが最近判明し、免疫のどの細胞が自然免疫活性化に関与するかがわかってきました。これらの細胞を標的にすると、がんにも有効な免疫療法も組めることが理論的に導かれることとなります。

志馬助教らは腫瘍浸潤マクロファージもその標的になることを証明し、この細胞をウイルス由来のRNAで刺激すると、がんが退縮することを発見しました。マウスの実験腫瘍の系では腫瘍が消失する例も見られます。これがヒトがんでも成立すれば、がんを免疫で治すことが可能になります。現在、術後治療の決め手が無い難治性腫瘍に対して、この免疫療法は福音をもたらす可能性があります。

Poly I:C 投与によるTLR3/TICAM-1 経路の活性化と腫瘍内マクロファージの抗がん活性誘導機構



お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院医学研究科 教授 瀬谷 司（せやつかさ）

TEL：011-706-5073/5056 FAX：011-706-7866 E-mail：seya-tu@pop.med.hokudai.ac.jp

ホームページ：http://www.hucc.hokudai.ac.jp/~e20536/