



抗がん剤による副作用と治療耐性をつなぐ「鍵分子」を同定

研究成果のポイント

- ・抗がん剤の副作用である免疫抑制出現に、マクロファージに発現する「TIM-4」蛋白が関与することを発見。
- ・「TIM-4」が、がん免疫活性物質（＝ペプチド）を過剰分解することにより、抗がん剤の治療効果を抑制することを同定。
- ・「TIM-4」阻害剤が、がん特異的な免疫活性を高めることで、抗がん剤の治療効果を改善することを発見。
- ・「TIM-4」を標的とすることで、抗がん剤の副作用軽減と抗がん効果を同時に達成できる治療薬の開発に期待。

研究成果の概要

抗がん剤治療の主な副作用として免疫抑制が知られていますが、この免疫抑制の発現メカニズムの詳細や、抗がん剤の治療効果への影響など、その詳細な仕組みの大部分は不明でした。

本研究では、抗がん剤が、がん組織の免疫担当細胞の代表格であるマクロファージの重要な機能である「免疫活性ペプチド」合成のプロセスを阻害することにより、免疫抑制と抗がん剤への治療耐性を同時に引き起こすという新たなメカニズムを解明しました。具体的には、がん組織内のマクロファージに限定して、「TIM-4」という蛋白発現が新たに獲得されることを同定しました。さらにこの「TIM-4」は、がん細胞より合成される免疫活性ペプチドを過剰に分解することで、がん特異的なリンパ球活性を妨げ、免疫抑制することを新たに見出しました。また、TIM-4 阻害剤を介した免疫応答活性が、抗がん剤の副作用を軽減するとともに、抗がん剤による治療効果を改善することを明らかにしました。以上の成果は、抗がん剤による副作用と治療耐性を橋渡し、がん組織に特異的な「免疫物質」の発見と、その詳細な作用メカニズムについて、世界に先駆けて明らかにした点で重要な意義を有します。さらに、がん組織特異的なマクロファージ由来の蛋白を制御することにより、副作用が少なく、かつ治療効果の高い新しいタイプのがん治療剤の開発に繋がる可能性を提示した点で画期的な成果です。

論文発表の概要

研究論文名 : TIM-4 glycoprotein-mediated degradation of dying tumor cells by autophagy leads to reduced presentation of tumor antigens and increased immune tolerance. (TIM-4 を介したオートファジー依存性の死滅がん細胞の分解は、がん抗原提示を抑制することで免疫寛容の増強に貢献する)

著者 : 氏名 (所属) 地主将久 (北海道大学遺伝子病制御研究所), 他 14 名 (北海道大学大学院医学研究科, 熊本大学大学院医学研究科, 順天堂大学医学研究科, フランス国立保健医学研究所 (INSERM) との共同研究)

公表雑誌 : Immunity (イミュニティー)

公表日 : 日本時間 (現地時間) 2013 年 12 月 6 日 (金) 午前 2 時 (米国東部時間 12 月 5 日正午)

研究成果の概要

(背景)

抗がん剤による副作用は、抗がん剤治療の投与量の減量や中断にもつながることから、がん患者の生命予後を決定する極めて重要な要因です。特に抗がん剤により引き起こされる主要な副作用の特徴として免疫抑制が知られています。一方、がんに対する宿主免疫応答は、がん発生や進行の抑制因子として重要な役割を担うことが明らかになってきています。よって、抗がん剤による免疫抑制に貢献する分子やその働きの仕組みを明らかにし、この免疫抑制の鍵分子や経路にブレーキをかけることに成功すれば、抗がん剤の副作用を軽減しつつ、その治療効果を改善するうえで、大変重要な意義を有すると考えられます。

(研究手法)

抗がん剤は、がん細胞を殺傷する効果を有しますが、この死がん細胞をマクロファージが捕食し、適切なレベルまで分解することで、抗がん免疫活性物質である「ペプチド」を産生することが知られています (図 1 参照)。このペプチドを体外から投与することで、免疫活性を高める試み(がんペプチドワクチン)が臨床試験として実施されているように、本来このマクロファージによる死がん細胞の捕食とペプチド合成は、がん免疫監視機構として非常に重要な役割を担っていると考えられています。よって、本研究では、特に抗がん剤により細胞死を誘導された死がん細胞に対するマクロファージの捕食と、その後のペプチド合成に至るプロセスの詳細について、がん組織と健常組織から得られたマクロファージを比較することで検討しました。

(研究成果)

がん組織内のマクロファージが、死がん細胞捕食後に免疫活性ペプチド合成を抑制する仕組みを獲得していること、その制御に重要な役割を果たすのが、がん組織内のマクロファージのみに高発現している「TIM-4」という分子であることを同定しました。抗がん剤により殺傷されたがん細胞は、マクロファージによる捕食を受けた後、「ファゴゾーム」という器官である程度消化された後、細胞質内でペプチドになるまで分解されます。このペプチドは組織適合抗原 (MHC) と結合し、細胞表面に提示されることで、がんを攻撃するリンパ球の活性化に貢献することが知られています。これに対して、がん組織内のマクロファージは「TIM-4」を利用して、「ファゴゾーム」で消化された死細胞断片をさらに「オートファジー」と呼ばれる別の分解経路に導くことで、免疫活性ペプチドを完全に分解してしまい、リンパ球によるがんの攻撃に必要な「情報」を消去する働きを有することを明らかにしました (図 1, 図 2-A 参照)。さらに、TIM-4 阻害剤が、抗がん剤による大腸がん拒絶能を劇的に改善することを見出しました (図 2-B, 2-C 参照)。以上より、がん組織内のマクロファージの TIM-4 蛋白が、本来抗がん剤により産生が促進されるはずの免疫活性ペプチドの過剰分解を促進することで、がん特異的な免疫抑制に導くという仕組みを明らかにしました。これらは、今後のがん治療における副作用の軽減や、治療効果の改善を目指すうえで、大変重要な意義を有する成果と考えられます。

(今後への期待)

がん組織中の免疫細胞に特異的に発現し、抗がん剤による免疫抑制に関与する分子 TIM-4 を同定したことで、マクロファージを標的としながら、がんの特異性があり、かつ副作用の少ない新しいタイプの治療剤の開発が可能になると考えられます。これは既存の抗がん剤感受性を高め、再発や転移など発がんの進行を抑止するうえでも、極めて有力な武器になると考えられます。

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学遺伝子病制御研究所 准教授 地主 将久 (じぬし まさひさ)

TEL : 011-706-6073 FAX : 011-706-6071 E-mail : jinushi@igm.hokudai.ac.jp

ホームページ : <http://www.igm.hokudai.ac.jp/vec/>

【参考図】

図1：がん組織内のマクロファージはTIM-4を介して、がん細胞由来の免疫活性物質（ペプチドなど）の過剰分解を促進する。

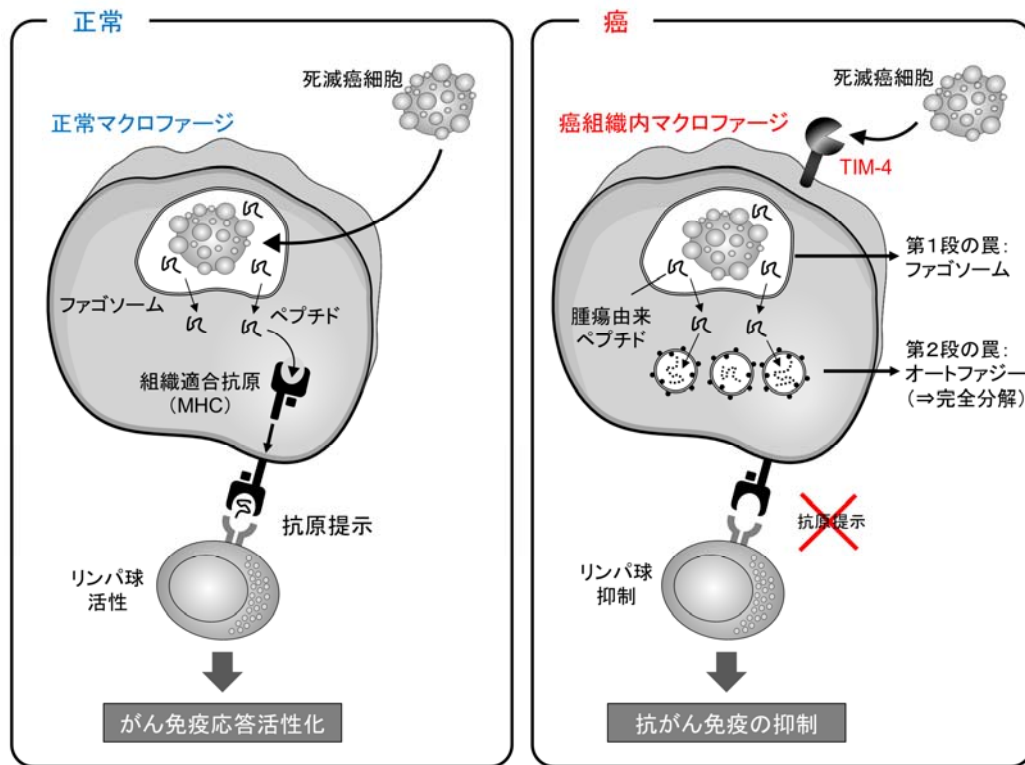


図2:

- A. TIM-4 陽性マクロファージ特異的なオートファジーによるがん細胞分解。
- B, C. TIM-4 阻害剤による大腸がんに対する抗がん剤（シスプラチン）治療効果の改善。

