

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02708

研究課題名(和文)可溶性CD155の制御による腫瘍免疫賦活化法の基盤開発

研究課題名(英文)Development of tumor immunoactivation therapy targeting soluble CD155

研究代表者

渋谷 和子 (Shibuya, Kazuko)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：00302406

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：免疫細胞に発現する活性化受容体DNAM-1と腫瘍上のCD155が結合すると、腫瘍免疫応答が活性化し、腫瘍が排除される。一方、ヒトCD155にはスプライシングバリエーションの可溶性CD155 (sCD155)が存在する。私たちは、腫瘍が産生するsCD155が、DNAM-1と腫瘍上のCD155の結合を阻害し、DNAM-1からの活性化シグナルを低下させることで、腫瘍免疫応答が抑制され、腫瘍の増殖や転移が促進されることを明らかにした。これは、sCD155による新しい腫瘍免疫逃避機構であった。このことより、sCD155を標的とすれば、腫瘍免疫応答を活性化できると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腫瘍免疫応答は、免疫細胞への活性化シグナルと抑制性シグナルのバランスで制御されている。抑制性シグナルを阻止する薬剤である免疫チェックポイント阻害剤は、新しいがんの治療法として注目された。しかし、症例を積み重ねるに従って効果が限定的であることが示され、新たな腫瘍免疫活性化剤の開発が待たれている。私たちは腫瘍から産生される可溶性CD155 (sCD155)が活性化受容体DNAM-1のシグナルを阻害することで、腫瘍免疫応答を抑制し、腫瘍の増殖や転移を促進していることを明らかにした。このことより、sCD155標的療法は、腫瘍免疫応答の活性化シグナルを増強する新しいがん治療法となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Tumor immune responses are regulated by the balance between activating and inhibitory signals to immune cells. In recent years, immune checkpoint inhibitors (ICIs), drugs that block inhibitory signals, have attracted attention as a new cancer therapy. However, their efficacy has been limited as the number of cases has accumulated. This suggests that blocking inhibitory signals by ICI alone is not sufficient to enhance tumor immune responses and that enhancing activation signals to immune cells is important.

The interaction of the activating receptor DNAM-1 expressed on immune cells with CD155 on tumors activates the tumor immune response. Human CD155 has a splicing variant, soluble CD155 (sCD155). We found that tumor-produced sCD155 suppresses tumor immune responses and promotes tumor growth and metastasis by inhibiting DNAM-1-mediated activation signals. This suggested that targeting sCD155 could enhance the activation signal of tumor immune response.

研究分野：免疫学

キーワード：腫瘍免疫 免疫逃避 免疫受容体 分子標的療法

1. 研究開始当初の背景

(1) 免疫チェックポイント阻害剤の作用機序と問題点

腫瘍免疫応答は、免疫細胞への活性化シグナルと抑制性シグナルのバランスで制御されている。近年、免疫チェックポイント阻害剤は、新しいがんの治療法として大きく注目されたが、症例を積み重ねるに従って効果が限定的であることがわかってきた。これは、免疫チェックポイント阻害剤が免疫細胞への抑制シグナルを阻害することで腫瘍免疫応答を促進させる薬剤であるため、抑制シグナルを阻止だけでは腫瘍免疫応答を促進できないことを示唆している。

(2) 活性化受容体DNAM-1と膜型CD155の結合による腫瘍免疫応答の活性化

DNAM-1(CD226)は、NK細胞やT細胞などの免疫細胞に発現している活性化受容体である (*Immunity*, 4:573, 1996)。私たちは、DNAM-1のリガンドとしてCD155を同定し (*Int.Immunol.* 16:533, 2004)、腫瘍細胞に高発現することを明らかにした (*Blood* 107:1491, 2006)。さらに、私たちは、DNAM-1と膜型CD155の結合による腫瘍拒絶の促進 (*Blood* 107:1491, 2006)や、発がんの抑制を示し (*J. Exp. Med.* 205:2959, 2008)、DNAM-1が腫瘍免疫の活性化受容体であることを明らかにした。

(3) がん患者血清中で高値に検出されるsCD155

私たちは、マウスとは異なり、ヒトCD155にはスプライシングバリエーションの可溶性CD155 (sCD155)が存在し、これが正常細胞に比較して腫瘍細胞から多量に産生されていることを見出した。また、がん患者の血清中sCD155が健常人に比較して有意に高値であることを観察した。さらに、ステージ1, 2の早期胃がん患者に対してステージ3, 4の進行性胃がん患者では血清中のsCD155が有意に上昇していた (*PLOS ONE*, 11: e0152982, 2016)。以上より、sCD155が腫瘍の進展に関与している可能性が考えられたが、その詳細は当時不明であった。

(4) sCD155による腫瘍の免疫逃避

私たちは生体内でのsCD155の機能を解析するため、マウスCD155の細胞外領域にFLAGを結合させた可溶性タンパクを作製し、これをマウスsCD155として腫瘍株(B16/BL6)に遺伝子導入し、sCD155産生腫瘍株を樹立した。このsCD155産生腫瘍株とコントロール腫瘍株を野生型マウスの皮下に移植し、腫瘍の大きさと生存率を観察した結果、コントロール腫瘍株が全て拒絶される条件においても、sCD155産生腫瘍は拒絶されることなく、早期から腫瘍塊が形成され増大した。さらに、肺転移を観察した結果、sCD155産生腫瘍移入群では、肺の転移巣の数が有意に増加していた。CD155には複数の受容体が存在するが、親和性解析の結果、sCD155は最もDNAM-1との親和性が高く、DNAM-1に優先的に結合することも判明した。すなわち、sCD155は腫瘍に浸潤している免疫細胞上のDNAM-1を占有することで、膜型CD155とDNAM-1の結合を阻害していた。以上より、sCD155は、DNAM-1を介する活性化シグナルを遮断することで、腫瘍免疫応答を抑制し、腫瘍の免疫逃避を促進していることが明らかになった (*J. Exp. Med.*, 217:e20191290, 2020)。

2. 研究の目的

これまでに私たちは、マウス腫瘍モデルにてsCD155が腫瘍免疫逃避を促進することを明らかに

かにした。しかし、ヒト腫瘍微小環境にて、ヒト腫瘍が分泌する sCD155 が本当に腫瘍免疫逃避を促進しているのか、また sCD155 を除去すれば腫瘍免疫応答が活性化し、腫瘍の排除を促進できるのかについては不明であった。これらは臨床応用への展開を考えた時に極めて重要な問いであり、解明すべき問題である。さらに、既存の免疫チェックポイント阻害剤との併用効果の検証も、今後のがん治療を考える上で重要である。

そこで本研究では、sCD155 を標的とする腫瘍治療法の効果、および sCD155 標的療法と免疫チェックポイント阻害剤との併用効果を、ヒト化マウスの腫瘍モデルを用いて検討することを目的とした。

3. 研究の方法

ヒト化マウスの腫瘍モデルを用いて、sCD155 標的療法の治療効果、および微小環境の変化を解析した。また、sCD155 標的療法と免疫チェックポイント阻害剤との併用効果を観察した。

4. 研究成果

sCD155 標的療法、および sCD155 標的療法と免疫チェックポイント阻害剤との併用療法について一定の結果を得た。

特許申請準備中のため、研究成果の詳細な報告は後日改めて行う。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Murata Rikito, Kinoshita Shota, Matsuda Kenshiro, Kawaguchi Atsushi, Shibuya Akira, Shibuya Kazuko | 4. 巻 209 |
| 2. 論文標題 G307S DNAM-1 Mutation Exacerbates Autoimmune Encephalomyelitis via Enhancing CD4+ T Cell Activation | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Immunology | 6. 最初と最後の頁 2304 ~ 2312 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2200608 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Oh-oka Kyoko, Abe Fumie, Shibuya Akira, Shibuya Kazuko | 4. 巻 209 |
| 2. 論文標題 CD96 Blockade Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-like Dermatitis via Suppression of IL-17A Production by Dermal T Cells | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Immunology | 6. 最初と最後の頁 2313 ~ 2321 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2200502 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Matsuo Tomohei, Iguchi Manaka Akiko, Shibuya Akira, Shibuya Kazuko | 4. 巻 113 |
| 2. 論文標題 CD155 mutation (Ala67Thr) increases the binding affinity for and the signaling via an inhibitory immunoreceptor TIGIT | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Science | 6. 最初と最後の頁 4001 ~ 4004 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15526 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 新谷 優歩, 渋谷 和子 | 4. 巻 78 |
| 2. 論文標題 炎症性発がんにおける免疫活性化受容体DNAM-1の役割 | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科 | 6. 最初と最後の頁 231 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Nakamura-Shinya Yuho, Iguchi-Manaka Akiko, Murata Rikito, Sato Kazuki, Vo Anh Van, Kanemaru Kazumasa, Shibuya Akira, Shibuya Kazuko | 4. 巻 34 |
| 2. 論文標題 DNAM-1 promotes inflammation-driven tumor development via enhancing IFN- production | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 International Immunology | 6. 最初と最後の頁 149 ~ 157 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab099 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Sato Kazuki, Yamashita-Kanemaru Yumi, Abe Fumie, Murata Rikito, Nakamura-Shinya Yuho, Kanemaru Kazumasa, Muratani Masafumi, Veillette Andr?, Goto Motohito, Ito Mamoru, Shibuya Akira, Shibuya Kazuko | 4. 巻 118 |
| 2. 論文標題 DNAM-1 regulates Foxp3 expression in regulatory T cells by interfering with TIGIT under inflammatory conditions | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences | 6. 最初と最後の頁 e2021309118 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2021309118 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Yamashita-Kanemaru Yumi, Oh-oka Kyoko, Abe Fumie, Shibuya Kazuko, Shibuya Akira | 4. 巻 40 |
| 2. 論文標題 Suppression of Th1 and Th17 Proinflammatory Cytokines and Upregulation of FOXP3 Expression by a Humanized Anti-DNAM-1 Monoclonal Antibody | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy | 6. 最初と最後の頁 52 ~ 59 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2020.0042 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 奥村 元紀、渋谷 和子 | 4. 巻 278 |
| 2. 論文標題 腫瘍由来可溶性CD155を介した新規免疫逃避機構 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 医学のあゆみ | 6. 最初と最後の頁 977-978 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 佐藤和貴、渋谷和子 | 4. 巻 29 |
| 2. 論文標題 炎症下におけるDNAM-1を介した制御性T細胞のFoxp3発現制御 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 炎症と免疫 | 6. 最初と最後の頁 383-390 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Shibuya Akira, Shibuya Kazuko | 4. 巻 33 |
| 2. 論文標題 DNAM-1 versus TIGIT: competitive roles in tumor immunity and inflammatory responses | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 International Immunology | 6. 最初と最後の頁 687 ~ 692 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab085 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件)

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 渋谷 和子 |
| 2. 発表標題 可溶性免疫受容体による腫瘍免疫逃避機構 |
| 3. 学会等名 第19回日本免疫治療学会学術集会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Oh-oka K., Abe F., Shibuya A., Shibuya K |
| 2. 発表標題 CD96 blockade ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis via suppression of IL-17A production by dermal T cells |
| 3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会 (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Murata R., Kinoshita S., Matsuda K., Kawaguchi A., Shibuya A., Shibuya K |
| 2. 発表標題 A gain-of-function mutation of immunoreceptor DNAM-1 exacerbates CD4+ T cell-mediated autoimmune inflammation |
| 3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会（国際学会） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Matsuo T., Iguchi-Manaka A., Shibuya A., Shibuya K. |
| 2. 発表標題 CD155 mutation (Ala67Thr) increases the binding affinity for and the signaling via an inhibitory immunoreceptor TIGIT. |
| 3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会（国際学会） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 井口 研子, 松尾 知平, 渋谷 和子, 渋谷 彰 |
| 2. 発表標題 新規免疫チェックポイント阻害療法開発への取り組み |
| 3. 学会等名 第34回日本内分泌外科学会総会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Oh-oka K., Shibuya A., Shibuya K. |
| 2. 発表標題 CD96 mediates a costimulatory signal in dermal T cells and exacerbates imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis. |
| 3. 学会等名 第86回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 JSICR/MMCB 2022 合同シンポジウム（国際学会） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 大岡 杏子, 渋谷 彰, 渋谷 和子 |
| 2. 発表標題 乾癬における免疫受容体CD96の作用機序の解析 |
| 3. 学会等名 第9回筑波大学・東京 理科大学合同リトリート |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 松尾 知平, 木下 翔太, 井口 研子, 渋谷 彰, 渋谷 和子 |
| 2. 発表標題 可溶性CD155を標的とした新規がん治療法の開発 |
| 3. 学会等名 第9回筑波大学・東京 理科大学合同リトリート |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 村田 力斗, 木下 翔太, 松田 研史郎, 川口 敦史, 渋谷 彰, 渋谷 和子 |
| 2. 発表標題 活性化受容体DNAM-1の機能獲得変異を基軸とした自己免疫疾患の病態形成機構の解明 |
| 3. 学会等名 第9回筑波大学・東京 理科大学合同リトリート |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 木下 翔太, 松尾 知平, 渋谷 彰, 渋谷 和子 |
| 2. 発表標題 可溶性CD155による免疫チェックポイント阻害剤治療効果の減弱 |
| 3. 学会等名 第9回筑波大学・東京 理科大学合同リトリート |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Shibuya K. |
| 2. 発表標題 Tumor-derived soluble CD155 inhibits DNAM-1-mediated tumor immunity |
| 3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Oh-oka K., Shibuya A., Shibuya K. |
| 2. 発表標題 Involvement of CD96 immunoreceptor on dermal T cells in the development of imiquimod-induced psoriasis |
| 3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Matsuo T., Shibuya A., Shibuya K. |
| 2. 発表標題 CD155 mutation (Ala67Thr) reduces NK cell cytotoxicity by enhancing TIGIT signal |
| 3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Sato K., Yamashita-Kanemaru Y., Abe F., Nakamura Y., Murata R., Shibuya A., Shibuya K. |
| 2. 発表標題 DNAM-1 interferes with the binding of TIGIT to CD155 and suppresses Foxp3 expression via an excess of the AKT/mTORC1 pathway in regulatory T cells |
| 3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Nakamura-Shinya Y., Iguchi-Manaka A., Murata R., Sato K., Vo AV., Kanemaru K., Shibuya A., Shibuya K. |
| 2. 発表標題 DNAM-1 promotes inflammation-driven tumor development via enhancing IFN- production |
| 3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 新谷(中村)優歩、井口 研子、村田 力斗、佐藤 和貴、Anh Van Vo、金丸 和正、渋谷 彰、渋谷 和子 |
| 2. 発表標題 NAM-1はIFN- 産生の亢進を介して炎症性発がんを促進する |
| 3. 学会等名 第85回日本日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
| | | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
| | |