

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 27 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26430158

研究課題名(和文)がん悪性化促進に関わる免疫応答の解明と治療応用

研究課題名(英文)Exploration of tumor-promoting inflammatory immune responses and its application for cancer treatment

研究代表者

早川 芳弘 (Hayakawa, Yoshihiro)

富山大学・和漢医薬学総合研究所・准教授

研究者番号：10541956

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：がん悪性化進展に関わるIL-17産生細胞としてV $\alpha$ 1 T細胞を同定した。V $\alpha$ 1 T細胞はTNFRSFに属する分子の発現に特徴を示し、V $\alpha$ 1 T細胞に選択的に発現する分子としてCD30を同定した。CD30のリガンドに対するモノクローナル抗体投与によって、腫瘍局所でのIL-17産生の抑制、さらにはがん悪性化進展の阻害が可能である事を示した。以上の結果から、V $\alpha$ 1 T細胞の機能をターゲットとした炎症制御が、がん進展をターゲットとした新規治療となり得ると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we found IL-17A is a critical cue for escalating cancer cell malignancy. We further demonstrated the length of exposure to an inflammatory microenvironment could associate with acquiring greater tumorigenicity and IL-17A was critical for amplifying such local inflammation as observed in the production of IL-1 and neutrophil infiltration following the cross-talk between cancer and host stromal cells. We further determined that T cells expressing V $\alpha$ 1 semi-invariant TCR initiate cancer-promoting inflammation by producing IL-17A in an MyD88/IL-23 dependent manner. Finally, we identified CD30 as a key molecule in the inflammatory function of V $\alpha$ 1 T cells and the blockade of this pathway targeted this cancer immune-escalation process. Collectively, these results reveal the importance of IL-17A-producing CD30+ V $\alpha$ 1 T cells in triggering inflammation and orchestrating a microenvironment leading to cancer progression.

研究分野：免疫学、腫瘍生物学

キーワード：がん 免疫 炎症 転移

## 1. 研究開始当初の背景

近年、癌の診断・治療成績は着実に向上しているが、依然として癌は日本における死因第一位の疾患である。その大きな要因と考えられているのは、癌病態が癌細胞のみならず周辺の微小環境との相互作用によって成り立つ非常に複雑な病態であることであろう。また癌細胞が遠隔臓器へ転移する性質を獲得することも治療成績の向上を困難にしている要因であると考えられる。がん組織はがん細胞のみならず様々な間質細胞を含めた複雑な微小環境により形成されている。がんの悪性化にはこの微小環境が大きく関わる事が指摘されており、すなわちこの複雑なシステムを理解する事が新たな治療戦略の開発に必須である。その腫瘍微小環境を構成する1つの要素として宿主免疫システムが存在する。

宿主免疫システムは、がん病態の形成過程においてはがん細胞を監視する事で“がん抑制”に働く免疫応答、いわゆる免疫監視機構としての機能があるまたこのような免疫監視機構によって結果的にがん細胞の免疫学的な選択・編集プロセスが生体内において存在するとして、がん免疫エディティングという概念が提唱されている。すなわち正常細胞からがん細胞へと至る過程は常に免疫担当細胞による監視下にあり、がん病態の成立にはこのような免疫監視を逃れて増殖・転移能を獲得することが必要であると言う概念である。

一方、このようながん細胞の免疫監視プロセスの存在は逆にがん細胞の悪性化進展には宿主免疫細胞からの監視を逃避すること（免疫逃避）、もしくは免疫応答を逆手に取る事でがん細胞自身が炎症性シグナルや炎症性腫瘍微小環境を自身の生存や悪性化進展に利用しているとも考えられる。実際に近年の研究結果から宿主免疫応答はがん病態において抑制的に働くのみならず、反対にがん病態の形成に寄与する二面性を持ち合わせる可能性が示されている(16-18)。代表的な例として慢性炎症が発がんプロセスにおいて重要なイニシエーター要因となる事が多くの発がん実験モデルで証明されている。

これまでに申請者の研究成果を含め多くの成果から抗腫瘍免疫応答ならびに免疫監視機構の存在について明らかになった。これらの免疫監視プロセスの存在は遠隔臓器への転移に代表されるがん病態の進展には、がん細胞が免疫監視から逃避すること、または免疫応答を逆手に取り炎症性シグナルや微小環境をがん細胞自身の生存や悪性化に転用していることを示唆するものである。一方で腫瘍微小環境における“がん促進”に働く免疫応答が、①どのような免疫担当細胞を起点として炎症が惹起され、②がん細胞やその他のがん間質細胞との相互作用によって炎症が増幅され慢性化するのか、③もしくは慢性化に至らずに収束するのか、そのメカニズムについて明らかでない。

## 2. 研究の目的

本研究計画ではがん悪性化に重要な免疫応答の起点ならびに増幅・維持機構を詳細に解析し、その実体を明らかにする。先行研究の結果をふまえ、新たに同定したがん悪性化を促進する炎症性免疫応答の起点となる Vδ1 semi-invariant  $\gamma\delta$ T 細胞 (Vδ1 T 細胞) の特徴・機能、ならびにがん悪性化を促進する炎症性免疫応答の増幅・維持・収束に関わる細胞とそれらが産生する炎症性メディエーターの役割について着目し、以下に示す2点の課題について明らかにすることを目的とした。

(1) がん悪性化を促進する炎症の起点となる Vδ1 T 細胞細胞の解析

がん細胞の悪性化を促進する炎症において Vδ1 T 細胞細胞が産生する IL-17 が重要な起点となっている。本研究課題ではこの新たに同定した Vδ1 T 細胞細胞の特徴・機能・活性化機構について解析することで、がん悪性化制御のターゲットとしての重要性を明らかにする。

(2) がん悪性化を促進する炎症の維持・収束を担う炎症性細胞の解析

Vδ1 T 細胞細胞を起点とする炎症の慢性化維持・収束をターゲットとしたがん悪性化進展の抑制の可能性について検討する。がん細胞の悪性化を促進する炎症の維持・収束に関わる炎症性細胞と機能分子について解析をする事で新たな創薬ターゲットの発見につなげる。

## 3. 研究の方法

$\gamma\delta$ T 細胞は自然免疫系細胞が持つ特徴と獲得免疫系細胞の性質を併せ持つ非常にユニークな細胞群であり、炎症性疾患を含む免疫応答において調節性細胞として機能している事がこれまでに報告されている。一方で $\gamma\delta$ T 細胞のがん病態における役割について明確にされておらず、さらにどのような認識機構や活性化機構によって免疫調節機能を果たすのか、詳細なメカニズムについては不明である。先行研究の結果からがん悪性化進展モデルにおいてがん細胞の悪性化を促進する慢性炎症において IL-17 が重要である事、また Vδ1 T 細胞細胞が IL-17 産生する事で炎症性免疫応答の起点となっている事をこれまでに明らかにした (図1)。

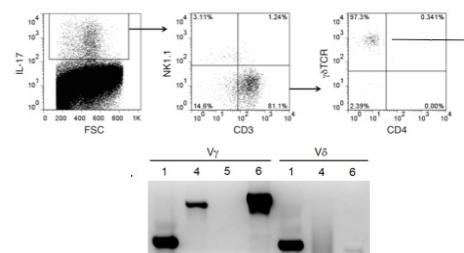


図1 がん悪性化を促進する Vδ1 T 細胞

V $\delta$ 1 T細胞を cell sortingにより単離し分化誘導転写因子、サイトカイン受容体などについて mRNA レベル、またはタンパクレベルで解析した結果、既報の IL-17 産生 $\gamma$  $\delta$ T 細胞と同様の性質を示すことが明らかとなった。すなわち IL-17 産生細胞の分化に必須な ROR $\gamma$ t の発現に加え、IL-23 受容体を発現することを明らかにした。一方で TLR やレクチン受容体の発現は見られなかった (図2)。

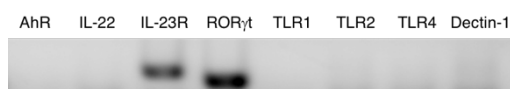


図2 V $\delta$ 1 T細胞 の各マーカー発現

V $\delta$ 1 T 細胞に特異的に発現する分子として CD30 を同定した。CD30 は V $\delta$ 1 T 細胞の活性化 (IL-17 産生) に重要な分子であり、CD30 の阻害によって V $\delta$ 1 T 細胞からの IL-17 産生抑制、その後の炎症の抑制 (図3)、さらにはがん悪性化の抑制が認められた。

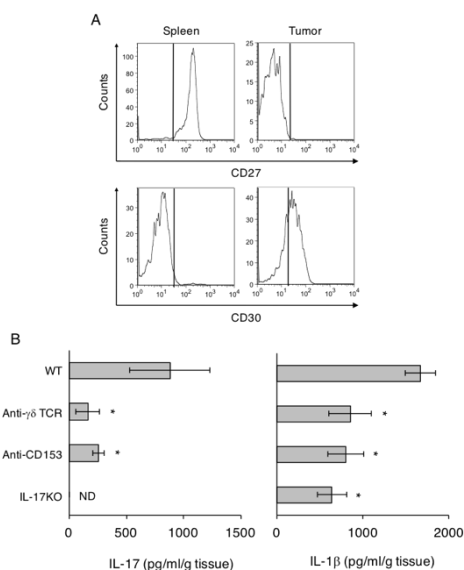


図3 V $\delta$ 1 T細胞機能におけるCD30の重要性

#### 4. 研究成果

がん悪性化進展に関わる IL-17 産生 $\gamma$  $\delta$ T 細胞として V $\delta$ 1 T 細胞を同定した。V $\delta$ 1 T 細胞はこれまでに報告されている胸腺内で pre-programされる事で IL-17 を産生する $\gamma$  $\delta$ T 細胞サブセットと同様の特徴を示した。V $\delta$ 1 T 細胞は TNFRSF に属する分子の発現に特徴を示し、V $\delta$ 1 T 細胞に選択的に発現する TNFRSF 分子として CD30 を同定した。CD30 のリガンドである CD30L/CD153 に対するモノクローナル抗体投与によって、腫瘍局所での IL-17 産生

の抑制、さらにはがん悪性化進展の阻害が可能である事を示した。以上の結果から、V $\delta$ 1 T 細胞の機能をターゲットとした炎症制御が、がん進展をターゲットとした新規治療となり得ると考えられる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

1. Kimura Y, Nagai N, Tsunekawa N, Sato-Matsushita M, Yoshimoto T, Cua DJ, Iwakura Y, Yagita H, Okada F, Tahara H, Saiki I, Irimura T, Hayakawa Y. IL-17A-producing CD30<sup>+</sup> V $\delta$ 1 T cells drive inflammation-induced cancer progression. *Cancer Sci.* 2016; 107(9):1206-14. doi: 10.1111/cas.13005.

[学会発表] (計6件)

1. 早川芳弘, 自然リンパ球をターゲットとしたがん関連炎症の制御, 第25回日本がん転移学会, 2016年7月21日~22日, 米子コンベンションセンター (鳥取, 米子)。

2. 早川芳弘, V $\delta$ 1 T細胞を起点とする炎症によるがん悪性化メカニズムの理解と治療への応用, 第20回日本がん分子標的治療学会, 2015年6月10日~12日, 松山コンベンションセンター (愛媛, 松山)

3. 早川芳弘ほか, がん悪性化進展を促す炎症性免疫応答の維持機構における IL-17 の重要性, 第24回日本がん転移学会, 2015年7月23日~24日, シティプラザ大阪 (大阪, 大阪)

4. 早川芳弘ほか, V $\delta$ 1 T細胞を起点とする自然炎症はがん悪性化を促進する, 第23回日本がん転移学会, 2014年7月10日~7月11日, 金沢市文化ホール (石川, 金沢)

5. 早川芳弘ほか, V $\delta$ 1 T細胞を起点とする自然炎症はがん悪性化を促進する, 第18回がん免疫学会, 2014年7月31日~8月1日, 松山コンベンションセンター (愛媛, 松山)

6. 早川芳弘, ガン治療標的としての宿主免疫応答, フォーラム富山創薬第39回研究会, 2014年5月22日, グランテラス富山 (富山, 富山)

[図書] (計1件)

1. 早川芳弘, 臨床免疫・アレルギー科 (科学評論社), IL-17 産生 $\gamma$  $\delta$ T 細胞と腫瘍の進展, 2014年, Vol. 61, No. 6

[産業財産権]

なし

○出願状況 (計 0 件)

なし

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.inm.u->

[toyama.ac.jp/jp/departments/05\\_pb.html](http://toyama.ac.jp/jp/departments/05_pb.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

早川 芳弘 (Yoshihiro, Hayakawa)

富山大学・和漢医薬学総合研究所・准教授

研究者番号：10541956