

Tリンパ球が骨髄から出られなくなる現象を

脳腫瘍患者で明らかに！

<研究成果のポイント>

- 脳内に腫瘍が存在すると、腫瘍を破壊するために必要な T リンパ球が、あたかも骨髄に閉じ込められたような状況となることがわかった。
- Tリンパ球上の S1P1 (S1P 受容体 1) 分子の内在化により、Tリンパ球が骨髄から外に出ることができなくなるメカニズムを初めて解き明かした。
- 骨髄に閉じ込められた T リンパ球を腫瘍環境へ誘導することにより、脳腫瘍に対する免疫療法の治療効果改善の糸口となることが期待される。

大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫内科学(熊ノ郷研究室)の小山正平助教らは、米国ハーバード大学マサチューセッツ総合病院脳神経外科・デューク大学脳神経外科・ジョンズホプキンス大学脳神経外科・ハーバード大学ダナファーバー癌研究所腫瘍医学分野との共同研究によって、脳内に腫瘍が存在すると、腫瘍を破壊するために必要な Tリンパ球^{※1}が、あたかも骨髄に閉じ込められたような状況となることを明らかにしました。(図)

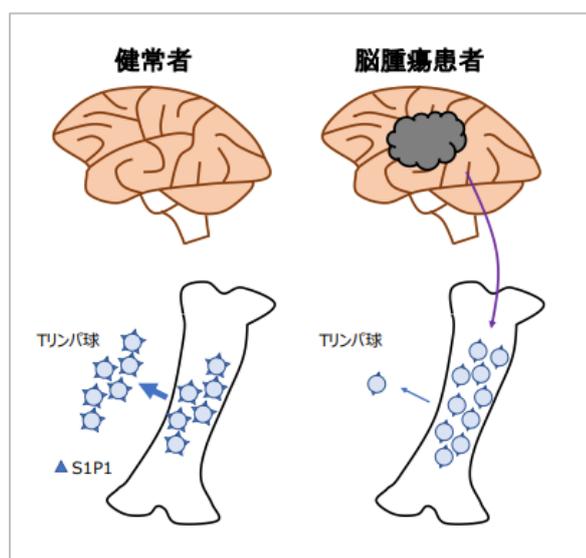


図 脳腫瘍の存在により骨髄からの Tリンパ球の遊走が妨げられる。

左図は健康者、右図は脳腫瘍患者を表している。脳に腫瘍があると、Tリンパ球上の S1P1 が内在化し、Tリンパ球が骨髄内から外に出ることができなくなっていることを明らかにした。

<研究の背景>

これまで、多形膠芽腫^{※2}という脳腫瘍を罹患した患者では、末梢血中のリンパ球が顕著に減少することが知られていましたが、脳内の腫瘍と末梢血リンパ球減少がどのように関連しているのかについては、明らかになっていませんでした。

<本研究の成果>

まず、脳内に各種癌細胞を注入したマウス脳腫瘍モデルおよび多形膠芽腫の患者から、末梢血および骨髄を採取し解析したところ、いずれの場合も末梢血中のリンパ球は減少しているのに対して、骨髄内では T リンパ球が増加していることが明らかとなり、あたかも骨髄内に閉じ込められているような表現系を示すことが分かりました。また、脳内に腫瘍を有するマウスおよび患者においても、リンパ関連臓器の代表といえる脾臓が、顕著に萎縮していることも見出しました。これらの現象を引き起こす原因として、**脳内に腫瘍を有するマウス・患者では T リンパ球上の S1P1^{※3} という分子が内在化により発現減少し、それがきっかけとなって、T 細胞が骨髄から外に出ることが出来なくなっていることが分かりました。**S1P1 の発現が落ちないように遺伝子組み換えを行ったマウスを用いた実験から、脳腫瘍モデルマウスでは、リンパ関連臓器での T リンパ球の減少は改善し、骨髄内で閉じ込められる T リンパ球も減少することが分かりました。さらに、この遺伝子組み換えを行ったマウスでは、チェックポイント阻害剤^{※4}を用いた免疫療法に対しても治療感受性が改善することを確認しました。

<本研究成果が社会に与える影響>

これまで脳腫瘍または転移性脳腫瘍に対しては免疫治療が効きにくいということが知られていました。その理由としては、もともと脳という組織の特徴として様々な薬剤が到達しにくいという性質や脳腫瘍環境における T リンパ球が過剰に疲弊した状態となっていることなどの可能性も示唆されています。**本研究で認められた結果は、脳腫瘍固有の現象である可能性が高く、新たな治療標的となる可能性が期待されます。**脳内に腫瘍が存在することによって全身での T リンパ球の集積・浸潤に変化が起こることが明らかとなったことで、閉じ込められた T リンパ球をうまく腫瘍環境へ誘導できるような治療法の開発が期待され、免疫治療感受性を改善することが今後の課題と考えられます。

<用語説明>

※1 腫瘍を破壊するために必要な T リンパ球(細胞傷害性 T リンパ球)

遺伝子変異により癌細胞が出現した際に、もともと生体内には存在しない癌抗原を認識して破壊する抗腫瘍免疫のキープレーヤー。

※2 多形膠芽腫(たけいこうがしゅ)

脳腫瘍の一種で最も悪性度が高く、2 年生存率は 30%以下。新規の治療法開発が望まれている。

※3 S1P1(スフィンゴシン 1-リン酸受容体 1 型:Sphingosine-1-phosphate receptor 1)

T リンパ球がリンパ組織から病変へ遊走していくきっかけをつくる分子。S1P1 が内在化すると、T リンパ球はリンパ組織内に留まるようになる。

※4 チェックポイント阻害剤

がん免疫療法のひとつ。現在様々な癌腫に対して治療の適応拡大が行われている抗 PD-1/PD-L1 抗体や抗 CTLA-4 抗体などが含まれ、※1 の T リンパ球が疲弊するのを抑える働きがある。

<特記事項>

本研究成果は、2018 年 8 月 14 日(日本時間)に米国科学誌「Nature Medicine」(オンライン)に掲載された。