

がん免疫の束縛を解く

—白血病を拒絶する新しい免疫機構—

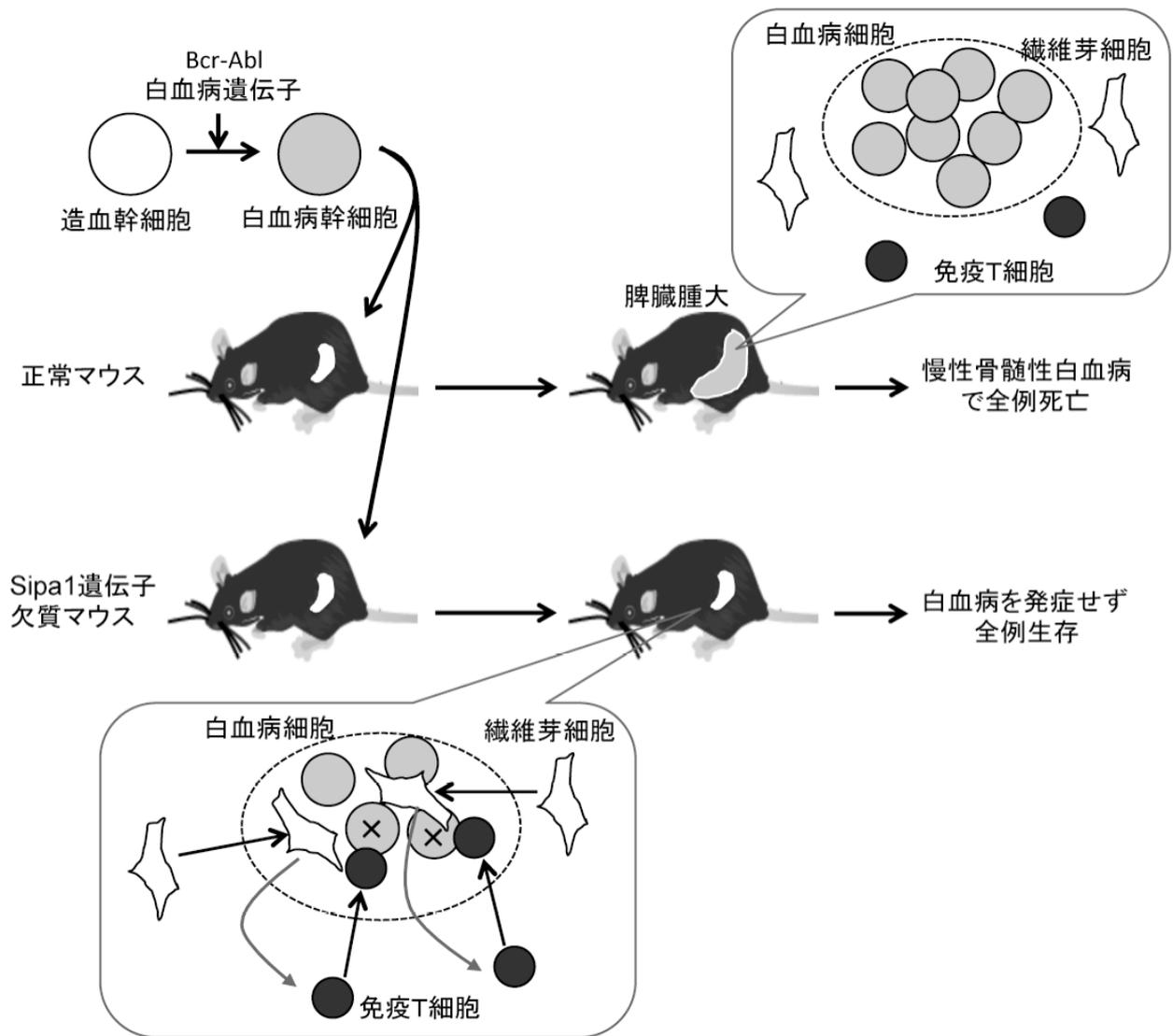
概要

PD-1 抗体（オプジーボ）による新しいがん免疫療法は、がん治療に画期的な進展をもたらしました。これは免疫システムがもともと持っている調節（ブレーキ）機構を一旦解除することによって、がん細胞に対する潜在的な免疫反応を最大限効果的に発現させるものです。

今回私達は、全く新しいタイプの細胞機能の調節機構を解除することによって、白血病細胞に対して非常に効果的な免疫反応が起こり完全治癒にいたることを、動物モデルで発見しました。慢性骨髄性白血病（CML）は染色体の転座によってできるがん遺伝子（Bcr-Abl）を原因とするヒトの代表的な白血病で、Bcr-Abl 遺伝子を発現させた造血幹細胞を正常マウスに注射すると、CML を発症して全例死亡します。しかし意外なことに、Sipa1 という遺伝子を欠失させたマウスは全く病気を発症せず全例元気に生存することがわかりました（図）。Sipa1 は以前に私達が発見した細胞の「動き（移動）」を制御する分子です。正常マウスでは、免疫 T 細胞が白血病組織の近くにまでは来ますが、その内部にまで入り込むことができません。他方 Sipa1 欠失マウスでは、免疫 T 細胞が白血病組織の奥深くまで入り込んでいることがわかりました。組織の繊維芽細胞がまず白血病細胞の近くに移動してケモカインと呼ばれる細胞遊走因子を分泌、これを手がかりにエフェクター T 細胞が白血病組織の内部に速やかに遊走して、直接白血病細胞を攻撃できると考えられます（図、吹き出し）。

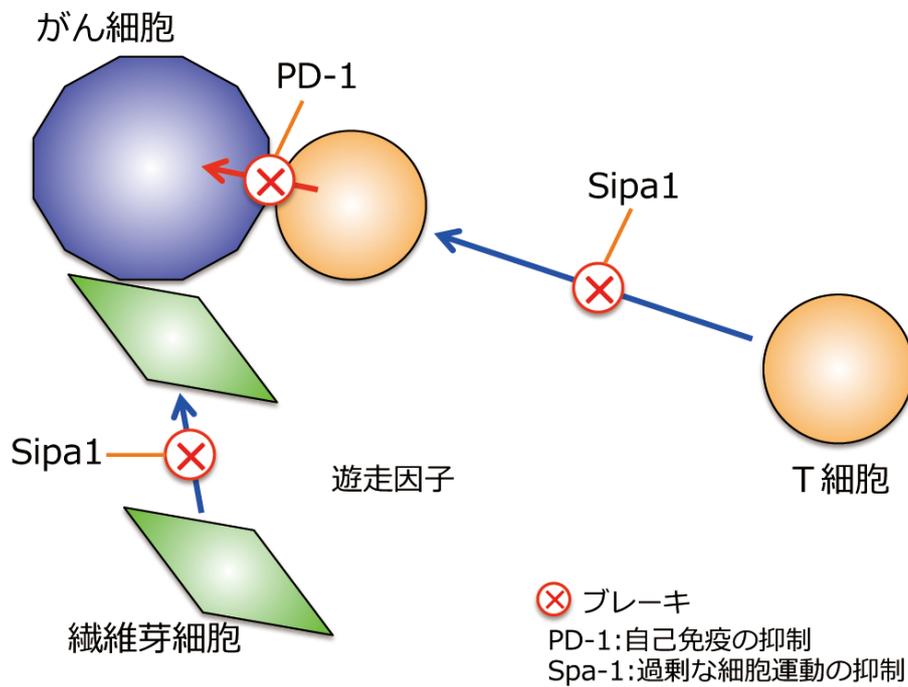
がん免疫応答では、キラー細胞などの免疫エフェクター細胞が実際の体内でがん組織にまで入り込みがん細胞を有効に攻撃できるかどうか重要な要素で、細胞の遊走能力はその成否に関わります。正常細胞は通常 Sipa1 分子によって過度に動きすぎないように調節されていますが、これが有効ながん免疫反応にとっては逆に制約になりうるわけです。今回の発見によって、文字通りこのブレーキを解除することによって、繊維芽細胞と免疫 T 細胞との連携プレーによる強力な白血病排除効果が発揮されることが示されました。

現在ヒトの CML に対しては、非常に効果的な薬剤（分子標的薬）がありますが、Bcr-Abl 遺伝子の突然変異によってしばしば薬剤が効かなくなり再発にいたることが大きな問題になっています。しかし今回発見されたがん免疫機構は、薬剤耐性になった白血病に対しても有効に働くことがわかっています。今回の発見に基づく創薬研究によって、ヒトの白血病の根治にいたる新しい免疫療法が確立されることが期待されます。



図の説明 : Sipa1 欠質マウスでは組織の繊維芽細胞および免疫T細胞の運動能が亢進しており、これによってエフェクターT細胞が白血病組織の内部にまで深く侵入し直接に白血病細胞を破壊しうる。

生理的な細胞機能の調節機構（ブレーキ）が
がん免疫のポテンシャルを拘束している



<論文タイトルと著者>

タイトル : Sipa1 deficiency unleashes a host immune mechanism eradicating chronic myelogenous leukemia-initiating cells.

著者 : Xu, Y., Ikeda, S., Sumida, K., Yamamoto, R., Tanaka, H., and Minato, N.

掲載誌 : Nature Communications Doi :