

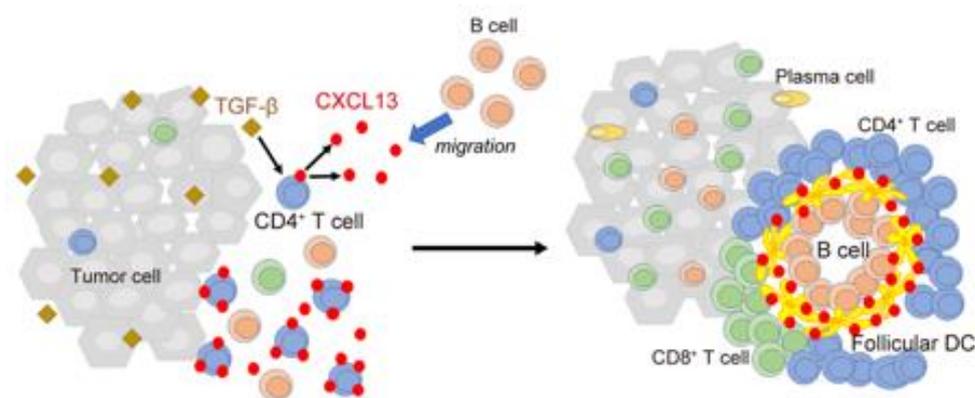
## 卵巣がんにおける新たな免疫の仕組みを発見 ～三次リンパ様構造の形成メカニズムと予後への影響を解明～

### 概要

京都大学大学院医学研究科 婦人科学産科学の濱西潤三 准教授、浮田真沙世 同特定病院助教、万代昌紀 同教授らの研究グループは、同研究科 免疫細胞生物学教室の吉富啓之 准教授、上野英樹 同教授らとの共同で、卵巣がんにおけるがん微小環境<sup>\*1</sup>において、慢性的な免疫応答にかかわる三次リンパ様構造 (TLS)<sup>\*2</sup> の形成メカニズムと臨床的意義の一端を明らかにしました。

近年、自己免疫疾患<sup>\*3</sup> や感染症などの慢性的な炎症部分に出現する TLS が、ある種のがんにも存在することが報告されていましたが、TLS が誘導される機序は解明されておらず、臨床的意義、治療への応用について確立したものはありませんでした。本研究では、卵巣がんの腫瘍検体を用いて、TLS にはその発生・成熟過程で必要なリンパ球誘導因子 CXCL13 を分泌する細胞が、ヘルパー T 細胞 (CD4 陽性 T 細胞)<sup>\*4</sup> から濾胞樹状細胞<sup>\*5</sup> に多段階に変化することが明らかになりました。また、TLS の出現とともに B 細胞<sup>\*6</sup> や T 細胞<sup>\*6</sup> の腫瘍内への浸潤が増加することから、TLS ががんに対して細胞性免疫 (T 細胞免疫) と液性免疫 (B 細胞免疫) により協調的な抗腫瘍応答をしている可能性も明らかになりました。さらに、卵巣癌モデルマウスを用いて、ケモカイン<sup>\*7</sup> CXCL13 が、がん局所に TLS や CD8 陽性 T 細胞を誘導し、マウスの生存期間を延長することを示しました。これらの結果から、がん微小環境における CXCL13 や TLS の誘導は、がん微小環境の免疫状態を増強する新たな治療開発への応用が期待されます。

本研究は、2022 年 6 月 22 日に国際学術誌「JCI-Insight」のオンライン版に掲載されました。



図：卵巣がんにおける三次リンパ様構造 (TLS) の形成メカニズム

卵巣がんでは、リンパ球誘導因子であるケモカイン CXCL13 が初期では主に CD4<sup>+</sup>T 細胞、成熟期では濾胞性樹状細胞 (FDC) でそれぞれ発現し TLS を多段階に形成する。

## 1. 背景

がん微小環境への T 細胞（特に CD8 陽性 T 細胞）の浸潤は、これまで様々ながんにおいて患者の予後因子となることが報告されています。一方、B 細胞については、悪性腫瘍における機能的な役割は十分に解明されていません。近年、慢性炎症に伴って、後天的に非リンパ組織に形成される三次リンパ様構造（TLS）が、複数のがん腫においてその存在が確認され注目されています。しかしながら、リンパ節などの二次リンパ組織と異なり、先天的に決まっている構造ではない TLS ががん微小環境においてどのように誘導され、患者の生存にどのような影響を及ぼすかは明らかにされていませんでした。

## 2. 研究手法・成果

本研究では、卵巣がんの腫瘍標本を用いて TLS が存在するかを調べたところ、卵巣がんの約 6 割に TLS を認めました。さらに、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）<sup>※8</sup>の分布について検討したところ、TLS をもつ症例では、腫瘍内の T 細胞性免疫細胞（CD8 陽性 T 細胞）だけではなく B 細胞性免疫細胞（B 細胞や形質細胞）も高度に浸潤していることがわかりました。また TLS の形成に関わる重要なケモカインの一つである CXCL13 の遺伝子発現は、TLS をもつ症例で高く、さらに腫瘍内の様々な腫瘍浸潤リンパ球数と相関し、卵巣癌の予後因子となることもわかりました。

さらにはがん微小環境において CXCL13 は、腫瘍形成初期段階の TLS においては CD4 陽性 T 細胞が発現し、成熟段階になると濾胞性樹状細胞優位に発現が移行することから、特に CXCL13 分泌 CD4 陽性 T 細胞は TLS の初期形成において重要である可能性が示唆されました（図 1）。

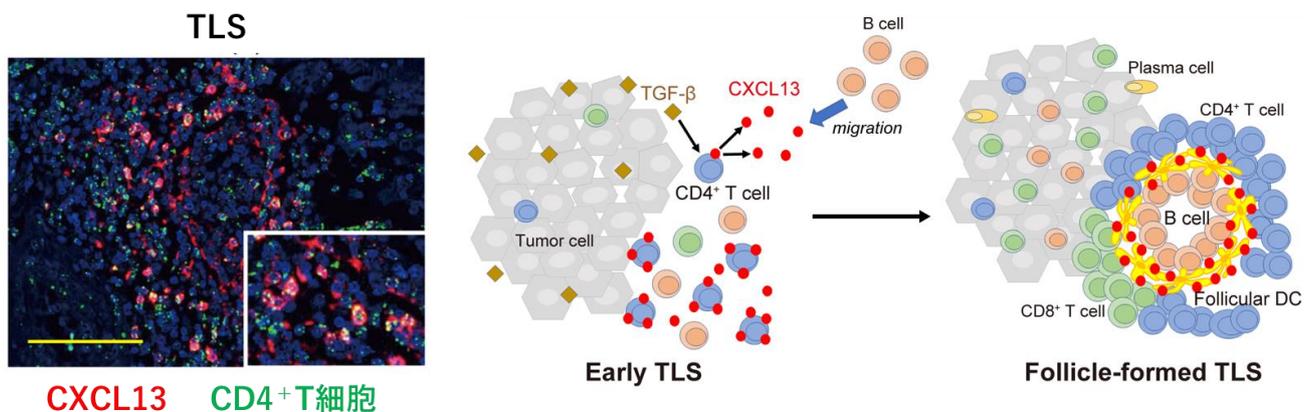


図 1：初期 TLS の集積する CXCL13 産生 CD4<sup>+</sup>T 細胞（左 蛍光写真）

TGF- $\beta$  により CD4<sup>+</sup>T 細胞による CXCL13 の産生は促進され、TLS の初期誘導に関わる。TLS の存在は、T 細胞および B 細胞系統の腫瘍内浸潤リンパ球数の増加と関与していた。

またマウス卵巣がんモデルに対して、CXCL13 を腹腔内投与したところ、がん局所に TLS を誘導することができ、さらにはがん微小環境に CD8 陽性 T 細胞を誘導し、担がんマウスの生存期間が延長することがわかりました（図 2）。

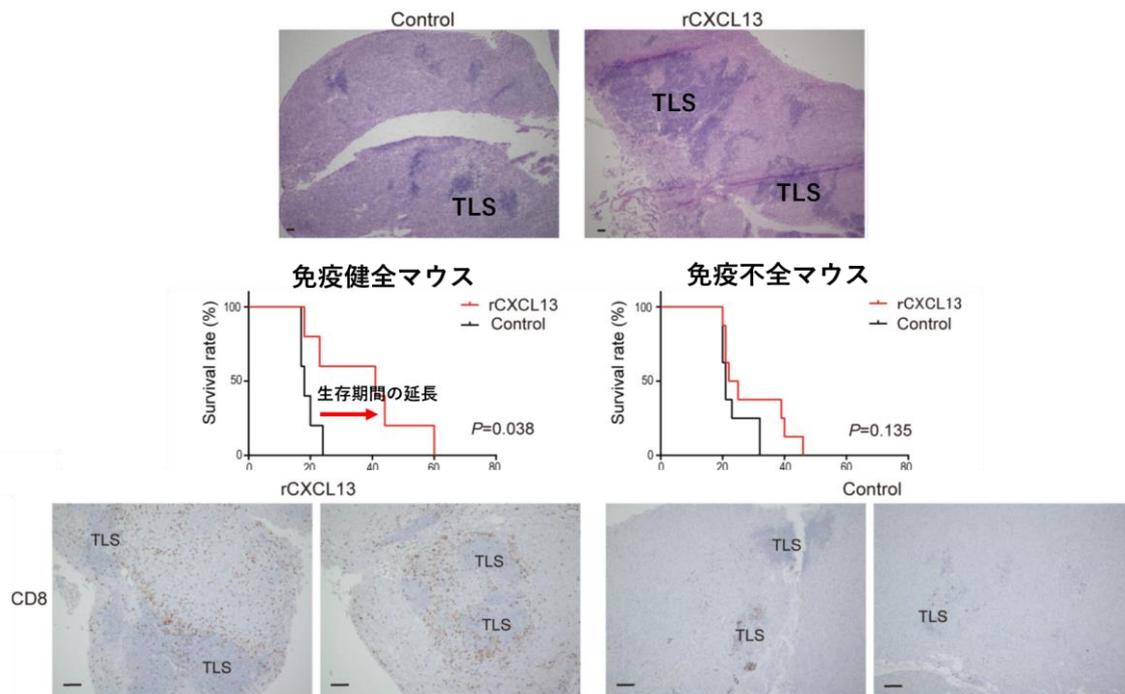


図 2 : (A) 担がんマウスに CXCL13 を腹腔内投与すると腫瘍内に TLS を誘導できた。(B) CXCL13 を投与すると免疫健全マウスでは生存期間の延長がみられたが、免疫不全マウスでは生存期間を改善しなかった。(C) CXCL13 を投与したマウスでは腫瘍内への CD8<sup>+</sup>T 細胞の浸潤が著明に増加しており、CD8<sup>+</sup>T 細胞の誘導を介して担癌マウスの生存期間を延長していることが分かった。

### 3. 波及効果、今後の予定

本研究により、卵巣がんにおいて、新たに TLS や B 細胞性免疫と T 細胞性免疫の協調的な抗腫瘍反応の重要性が解明されたことから、さらに今後は様々ながん腫横断的な検討とともに、CXCL13 などの TLS 誘導による新たながん治療戦略に応用されることが期待されます。

### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、下記プロジェクトの支援を受けて実施されました。

日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費補助金 基盤研究(B)(JP18H02945)、特別研究員奨励費(JP19J12595)、挑戦的萌芽研究(JP20K20610)、研究活動スタート支援(JP20K22810)、基盤研究 (C) (JP21K09541)

#### <用語解説>

※1 **がん微小環境**: 腫瘍組織やその周囲に混在する正常組織や免疫細胞などの様々な細胞成分および非細胞成分から構成され、腫瘍の発生段階および進行に多くの影響を与えることが知られている。

※2 **三次リンパ様構造 (TLS, Tertiary lymphoid structures)**: 非リンパ組織に形成される、リンパ節などの二次リンパ組織に類似した構造で、慢性炎症にともなって後天的に誘導される。感染部位や、関節リウマチなどの自己免疫性疾患、臓器移植の慢性拒絶反応、がん組織等で形成されることが知られている。

※3 **自己免疫疾患**: 自分の臓器に対して免疫応答が生じ、その臓器に障害をきたす病気。

※4 **ヘルパーT 細胞**: 特定の異物の抗原を B 細胞 (※6) に伝えて抗体産生を促す機能を持つ T 細胞 (※6)。

※5 **濾胞樹状細胞**: リンパ濾胞内にあり、抗原を細胞表面に提示して、胚中心 B 細胞を活性化する。

※6 **B細胞、T細胞**：それぞれ免疫応答を司るリンパ球の一種で、病原体や自組織の抗原を認識して活性化する。B細胞は、抗体という液性分子を産生し、免疫応答に関わるため、B細胞を中心とした作用は「液性免疫」ともよばれる。一方、T細胞は、B細胞の抗体産生を助けるCD4陽性ヘルパーT細胞と、がん組織やウイルス感染細胞を直接傷害するCD8陽性T細胞（キラー細胞）とに大別される。キラーT細胞をはじめとして、マクロファージなどの免疫担当細胞自体による排除機構であり、体液中の抗体による液性免疫に対して細胞性免疫と呼ばれる。

※7 **ケモカイン**：白血球やリンパ球などの免疫細胞を特定の組織へ遊走させるのに必要な物質。

※8 **腫瘍浸潤リンパ球 (TIL)**：がんの組織の中に浸潤しているリンパ球のこと。

#### <研究者のコメント>

本研究によって、①卵巣がんにおける三次リンパ様構造 (TLS) の多様性と多段階の形成メカニズムが明らかとなり、②卵巣がんに対してT細胞性だけでなくB細胞性免疫も重要な臨床的意義を持っていること、③がん局所にTLSを誘導することによって新たながん免疫治療に繋がる可能性がある、ということが示唆されました。今後は、既存のがん治療前後でのTLSの分布の変化や、TLSを効率よく誘導する新たながん治療法の開発などを継続していきたいです (研究代表 濱西潤三)。



左から順に、濱西潤三准教授、浮田真沙世特定病院助教、万代昌紀教授、吉富啓之准教授、上野英樹教授

#### <論文タイトルと著者>

タイトル：CXCL13-producing CD4<sup>+</sup> T cells accumulate in the early phase of tertiary lymphoid structures in ovarian cancer (CXCL13を産生するCD4<sup>+</sup>T細胞は、卵巣癌における初期段階の三次リンパ様構造に集積する)

著者：Masayo Ukita, Junzo Hamanishi\*, Hiroyuki Yoshitomi, Koji Yamanoi, Shiro Takamatsu, Akihiko Ueda, Haruka Suzuki, Yuko Hosoe, Yoko Furutake, Mana Taki, Kaoru Abiko, Ken Yamaguchi, Hidekatsu Nakai, Tsukasa Baba, Noriomi Matsumura, Akihiko Yoshizawa, Hideki Ueno, and Masaki Mandai (\*Corresponding Author)

掲載誌：JCI insight DOI： <https://doi.org/10.1172/jci.insight.157215>