

PGE₂による新たながん免疫抑制機構の解明

-PGE₂は腫瘍内 Treg に特徴的な表現型を獲得させる-

概要

制御性 T 細胞 (Treg) は、自己免疫疾患などの過剰な免疫反応を抑制し免疫系のバランスを維持するものですが、一方、がんでは、腫瘍組織に強く集積し、抗腫瘍免疫を抑制してがんの進展を促進します。この腫瘍に浸潤した Treg (Tumor Infiltrating Treg: TI-Treg) は、活性化を起こす分子を多様に発現し免疫を強く抑制するのが特徴です。この腫瘍に浸潤した Treg に特徴的な表現型 (TI-Treg Phenotype) は、ヒトの様々な癌でステージによらず見られ、マウスなどの実験的腫瘍でも観察されることから、腫瘍微小環境には癌の種類を超えて共通の Treg 活性化メカニズムが存在すると考えられていましたが、その本体は不明なままでした。これが解明され、この過程を阻害する薬物が見つければ、癌の免疫療法の一つとして効果があるものと期待されます。

京都大学大学院医学研究科 創薬医学講座 成宮周 特任教授、松浦竜真 同博士課程学生らの研究グループは、大阪大学・京都大学の坂口志文教授研究室と共同で、生理活性脂質のプロスタグランジン(PG) E₂ が、腫瘍内の環境因子の一つとして、Treg 自身の PGE 受容体 EP2/EP4 サブタイプに作用して TI-Treg に特徴的な表現型を獲得させ、抗腫瘍免疫をより強く抑制して腫瘍の進展を助長していることを解明し、EP4 阻害薬がこの過程を抑制することを示しました。現在、EP4 阻害薬の固形癌に対する臨床試験が世界各国で進行中であり、本研究の知見は、これらの治療応用を加速させると考えられます。

本研究成果は、2025 年 12 月 4 日に国際学術誌「PNAS (米国科学アカデミー紀要)」にオンライン出版されました。

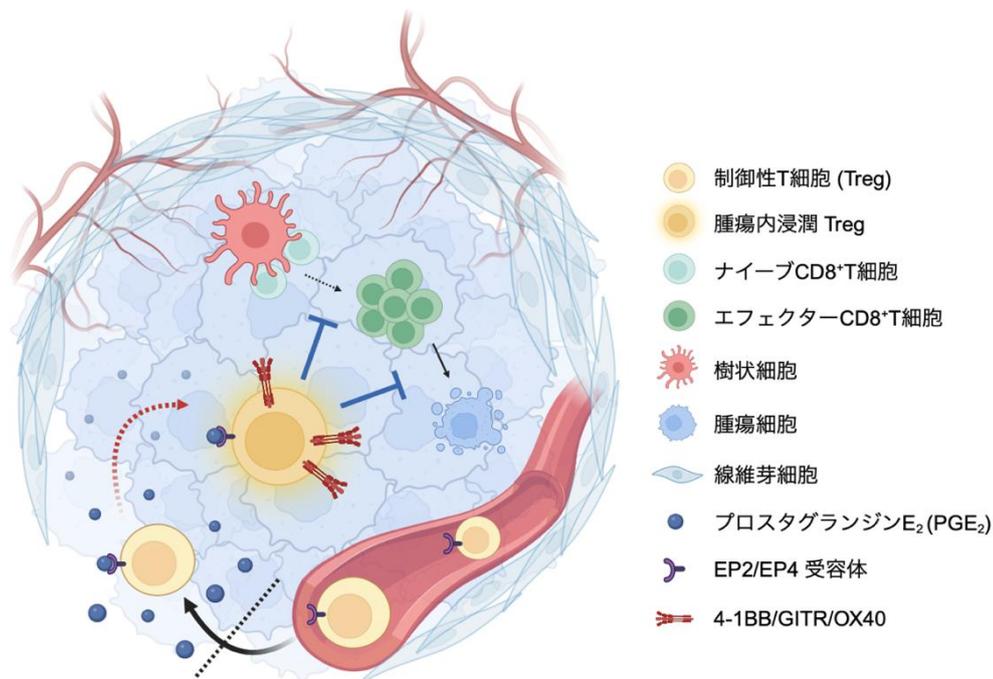


図 1. 腫瘍環境における Treg に対する PGE₂ の作用の概念図

背景

アスピリンなどの抗炎症薬の長期的な服用が、癌の発生リスクだけでなく、癌の進行や転移のリスクまで下げることが分かっています。これらの薬物は、生理活性脂質のプロスタグランジン(PG)の産生を抑制するため、PG、特に腫瘍内によく存在する PGE₂ が、腫瘍の進展を助長していると考えられます。この作用の一端として、PGE₂ は腫瘍内のマクロファージ、樹状細胞、ナチュラルキラー細胞、および T 細胞などの様々な免疫細胞に作用することで、腫瘍有利な免疫環境を形成させることが報告されていますが、包括的なメカニズムの理解には至っておりません。制御性 T 細胞 (Treg) は、免疫抑制能を持つ特殊な T 細胞であり、腫瘍内の免疫抑制の主役の一つとして働いていることから、これまでも PGE₂ の標的としての可能性が検討されてきました。これまでの研究では、PGE₂ によるケモカイン誘導を介した腫瘍内への Treg の遊走促進という間接的な効果の報告はあるものの、腫瘍内に浸潤した Treg 本体に PGE₂ が如何に作用するのかという本質的な疑問は未解決のままです。そこで、本研究では、これを解決すべく、マウスとヒトの両系で、薬理学的手法、遺伝学的手法、バイオインフォマティクス解析を統合し、*in vitro*、*in vivo*、*in silico* の各レベルで Treg に対する PGE₂ の作用およびその効果について多層的に調べました。

1. 研究手法と結果

まずは、Treg に対する PGE₂ の作用の有無およびその効果を調べるために、マウスの脾臓から Treg を単離し、培養系で PGE₂ 処理を行いました。その結果、PGE₂ は Treg の EP2/EP4 受容体に作用することで、Foxp3、Ctla4 といった Treg の代表的な機能分子だけでなく、4-1BB、GITR、OX40 などの T 細胞の活性化を起こす分子の発現を有意に亢進させることが明らかとなりました。また、PGE₂ -EP4 受容体経路による網羅的な遺伝子発現変化を調べるために、bulk-RNA-seq 解析を実施したところ、前述した *4-1bb*、*Gitr*、*Ox40* に加え、*Pdcd1*、*Havcr2*、*Entpd1* を始めとする腫瘍内に浸潤している Treg (Tumor Infiltrating Treg : TI-Treg) で特に発現の高い遺伝子 (TI-Treg シグネチャー遺伝子) が、EP4 刺激に伴い一様に発現上昇していることが明らかとなりました。この一連の遺伝子群は、マウスやヒト、癌の種類、ステージによらず、TI-Treg でよく保存されており、この表現型の獲得に伴って、TI-Treg は腫瘍内で強い免疫抑制を發揮するものです。これを踏まえて、PGE₂ による効果が、Treg の表現型のみならず、機能面にも影響を及ぼすのかを調べるために、免疫抑制アッセイを行ったところ、EP4 作動薬処理によって、Treg の免疫抑制能が有意に強化され、CD8⁺T 細胞の増殖を効果的に抑制することが明らかとなりました。これらの結果は、腫瘍内の PGE₂ が、Treg の EP4 受容体を介して、TI-Treg に特徴的な表現型を獲得させるとともに、腫瘍内の免疫抑制性環境の形成を促進している可能性を示唆しました。

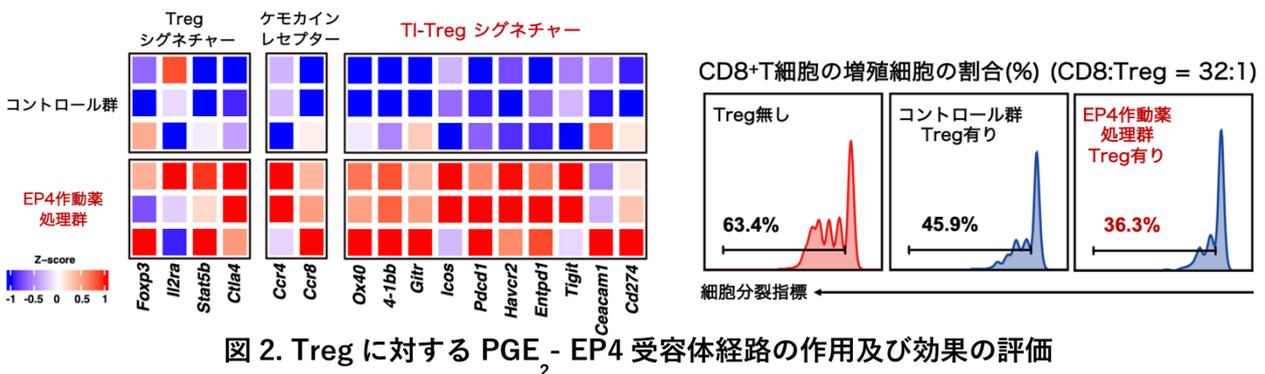


図 2. Treg に対する PGE₂ - EP4 受容体経路の作用及び効果の評価

そこで、上記仮説を具体的に証明するために、Treg 選択的に EP2/EP4 受容体を欠損したマウスを作成し、LLC1 肺がん細胞をこのマウスの皮下に移植し、コントロール群のマウスと比較して、Treg 選択的な EP2/EP4 受容体の欠損が、腫瘍進展に与える効果について検証しました。その結果、Treg 選択的な EP2/EP4 受容体のノックアウトにより、LLC1 腫瘍の進展が有意に抑制されることが明らかとなりました。さらに、LLC1 腫瘍内に浸潤している Treg をフローサイトメーターで解析したところ、4-1BB、GITR、OX40 を始めとした TI-Treg シグネチャー分子の発現が顕著に低下しており、TI-Treg に特徴的な表現型が失われていることが明らかとなりました。以上の結果から、PGE₂ は、腫瘍内の Treg の EP2/EP4 受容体に作用し、TI-Treg に特徴的な表現型を獲得させることで、腫瘍内における Treg の免疫能を強化し、抗腫瘍免疫を効果的に抑制していることが明らかとなりました。

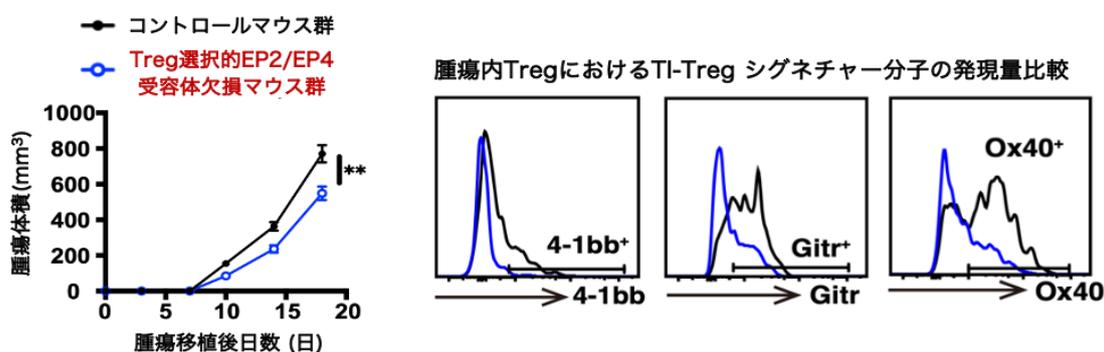


図 3. TI-Treg における PGE₂-EP2/EP4 受容体経路の生理的意義の解明

さらに、ここまで明らかにした本機序が、ヒトにも外挿されるのかを調べるために、まず、EP4 刺激がヒトの Treg でも TI-Treg 関連分子の誘導と免疫抑制能の上昇を起こすことを確認しました。次いで、ヒト鼻咽頭癌の scRNA-seq データを解析し、PGE₂ 産生能と Treg の表現型の関連を調べました。10 人の患者それぞれの腫瘍での PG 産生酵素 PTGS2 の発現量を比較し、PTGS2(低)、PTGS2(中)、PTGS2(高)の3つのグループに層別化しました。次いで、各腫瘍に浸潤した免疫細胞のクラスタリングを行い、Treg クラスターの遺伝子発現を PTGS2(低) vs. PTGS2(高)のグループ間で比較し、TI-Treg シグネチャー遺伝子との相関について調べました。その結果、PTGS2(高)グループの Treg において、TI-Treg シグネチャー遺伝子のほとんどの遺伝子が有意な上昇を示すことが明らかとなりました。これは腫瘍内の PGE₂ の産生量に応じ、TI-Treg 表現型が獲得されることを示唆しています。

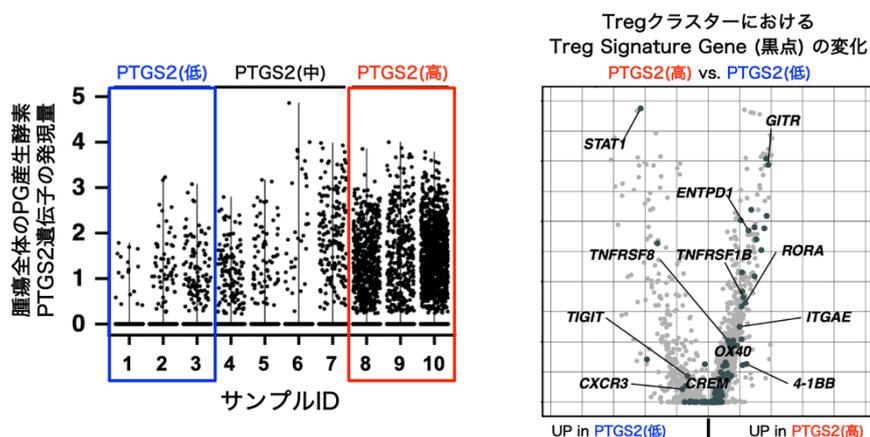


図 4. 鼻咽頭癌患者(n = 10)の腫瘍組織に対する scRNA-seq 公共データの再解析

2. 波及効果、今後の予定

本研究では、アスピリンなどの抗炎症薬の長期服用による疫学的研究から長年示唆されてきたがんにおける PG の働きについて PGE₂-EP4 受容体経路の新たな役割とその分子メカニズムを見出しました。これは、腫瘍内の免疫抑制の主役の一つである TI-Treg の腫瘍微小環境での特異的な表現型獲得メカニズムを明らかにし、それに対する EP4 阻害薬の薬物治療の可能性を示したものです。EP4 阻害薬は固形癌に対する治験が幾つか進行中で、最近では、その一つで、胃がんを対象とする第2相治験で有効性を示したと報告がされました (https://www.ono-pharma.com/ja/news/20251009_2.html)。また、抗 CCR8 抗体をはじめとする TI-Treg 選択的除去型のがん免疫治療薬の臨床試験も近年続々と進められています。本研究で得られた知見は、これら薬物の臨床開発戦略の構築、例えば、免疫学的特徴に基づく適応がん患者の層別化など、を推進するための科学的基盤を形成すると考えられます。

3. 研究プロジェクトについて

本研究は、文部科学省科学研究費補助金 (20H00498)、AMED Force 研究費 (21gm40100009h0002) 及び京都大学と小野薬品工業株式会社との共同研究費で実施されました。また、スーパーコンピューターは、東京大学ヒトゲノムセンターの SHIROKANE を使用させて頂きました。

<論文タイトルと著者>

タイトル : Prostaglandin E₂-EP2/EP4 signaling induces the tumor-infiltrating Treg phenotype for tumor growth (プロスタグランジン E₂-EP2/EP4 受容体経路は、腫瘍増殖のための腫瘍内 Treg 特徴的な表現型を誘導する。)

著者 : Ryuma Matsuura, Siwakorn Punyawatthananukool, Ryoji Kawakami, Norihisa Mikami, Shimon Sakaguchi and Shuh Narumiya

掲載誌 : PNAS DOI : [10.1073/pnas.2424251122](https://doi.org/10.1073/pnas.2424251122)