



ヒト免疫抑制細胞の新しい分化・誘導メカニズムが明らかに

研究成果のポイント

- ・ IL-11^{注1}によるヒト免疫抑制性細胞の分化・誘導に成功。
- ・ STAT3^{注2}の活性化を介した免疫抑制機能の制御メカニズムを解明。
- ・ がん患者の免疫抑制状態を解除する新たながん免疫治療の進展に期待。

研究成果の概要

がんは医学の進歩により、生命予後の著しい改善がなされてきましたが、依然として日本人の死亡原因の一位です。そこで近年、既存の標準治療に加え、数多くのがん免疫治療の研究・開発がなされていますが、全ての患者さんを救済するには至っていません。本研究で、IL-11 が大腸がんの患者さんの腫瘍微小環境下で産生されること、STAT3 の活性化を介して免疫応答を抑制する細胞を末梢血リンパ球より分化・誘導することを新たに発見しました。したがって、IL-11-STAT3 のシグナル伝達経路を阻害することで、がん患者の免疫抑制状態の解除・改善が可能と考えられ、今後、新しいがん免疫治療法開発への応用も期待されます。

論文発表の概要

研究論文名 : IL-11 induces differentiation of myeloid-derived suppressor cells through activation of STAT3 signalling pathway (IL-11はSTAT3シグナル伝達経路の活性化を介してミエロイド由来抑制性細胞の分化を誘導する)

著者 : 角田健太郎¹, 大野陽介^{1,2}, 大竹淳矢¹, 金海 俊¹, 岸川拓斗¹, 高橋典彦², 武富紹信², 北村秀光¹

¹北海道大学遺伝子病制御研究所免疫機能学分野, ²北海道大学大学院医学研究科消化器外科学分野I

公表雑誌 : Scientific Reports

公表日 : 英国時間 2015年9月1日(火) (オンライン公開)

研究成果の概要

(背景)

がんは医学の進歩により、生命予後の著しい改善がなされてきましたが、依然として日本人の死亡原因の一位です。そこで近年、既存の標準がん治療に加え、数多くのがん免疫治療の研究・開発がなされています。最近、腫瘍を攻撃するT細胞の機能不全状態を解除するための抗体医薬が開発され、これまでに非常に良い治療効果が報告されていますが、全ての患者さんを救済するには至っていません。このことから、がん患者さんの体の中には、抗腫瘍免疫システムが上手く作動しない複数の作用メカニズムが存在していることが考えられます。したがって、現在、さらに安心・安全で、より効果の高いがん免疫治療法の開発に向けて、個々のがん患者さんに応じた免疫抑制の解除方法や抗腫瘍免疫の導入に関する数多くの基礎・臨床研究が盛んに行われています。

(研究手法)

本研究に同意の得られた健常人より末梢血リンパ球を回収し、IL-11を添加した培地で7日間培養を行い、分化・誘導された免疫担当細胞群について、その細胞表面分子の発現パターンをフローサイトメトリーにて、遺伝子発現レベルを定量PCRにて、またT細胞の活性化能を試験管内評価法にて解析・評価しました。また、大腸がんの患者さんの腫瘍組織におけるIL-11の発現、STAT3のリン酸化状態、CD11b陽性細胞及びCD14陽性細胞の浸潤を免疫染色法によって確認しました。

(研究成果)

本研究で、IL-11はヒト末梢血リンパ球に作用して、CD11b陽性細胞、CD14陽性細胞の細胞群を分化・誘導すること、またIL-11によって誘導された細胞は免疫抑制性の作用をもつアルギナーゼの遺伝子発現レベルが高いこと、T細胞の活性化を抑制することが分かりました。さらに、IL-11による免疫抑制性細胞群の分化・誘導及び免疫抑制機能は、転写活性化因子の一つであるSTAT3に対する阻害剤の添加によりキャンセルされました。また実際に大腸がんの患者さんの腫瘍組織において、IL-11が発現しているとともに、STAT3が活性化していること、さらにCD11b陽性細胞、CD14陽性細胞の細胞群が浸潤していることも確認されました。したがって本研究により、IL-11がSTAT3の活性化を介した免疫抑制に関与していることが明らかとなりました。

(今後への期待)

本研究成果をもとに、今後、がん治療マウスモデルによる治療効果の確認や臨床試験研究による検証を行うことで、IL-11依存的なSTAT3の活性化の阻害をターゲットとした、より効果の高い、新たながん免疫治療法への応用が期待されます。

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学遺伝子病制御研究所 准教授 北村 秀光 (きたむら ひでみつ)

TEL：011-706-5520 FAX：011-706-5519 E-mail：kitamura@igm.hokudai.ac.jp

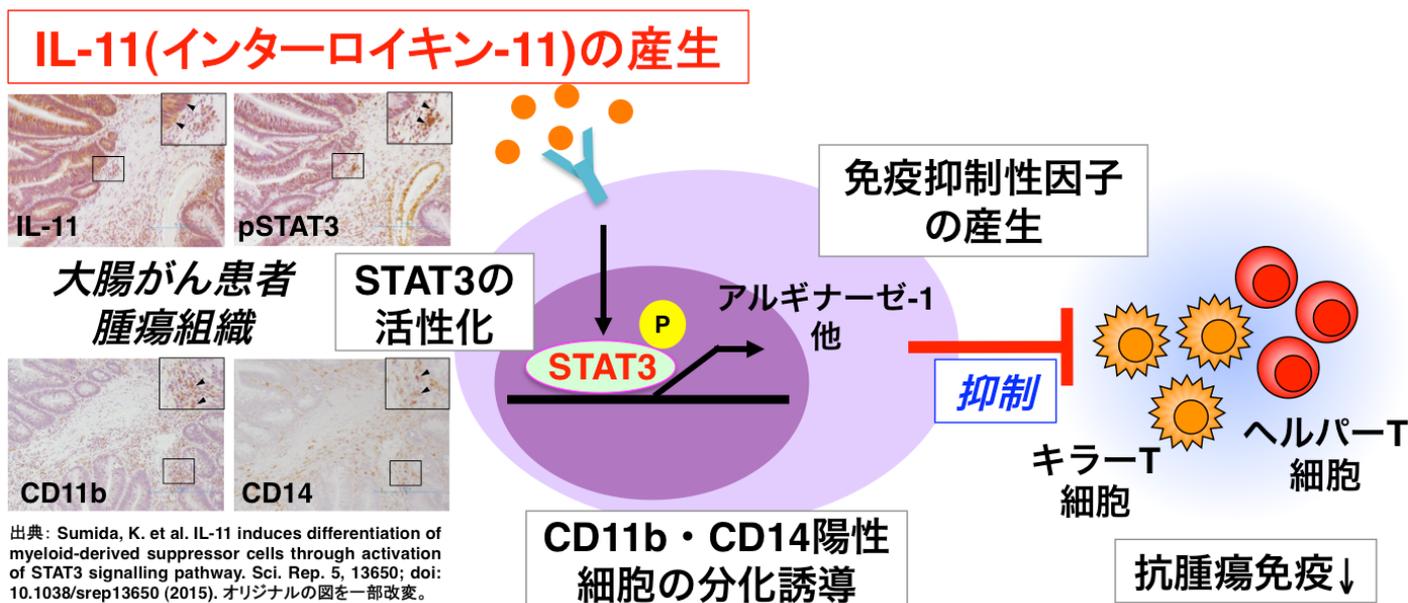
ホームページ：<http://www.igm.hokudai.ac.jp/funimm/>

【用語解説】

注 1) IL-11：インターロイキン-11。線維芽細胞，内皮細胞，骨芽細胞など各種細胞が産生して，造血幹細胞，脂肪細胞，破骨細胞などに加えて，リンパ球や単球，マクロファージなどの免疫細胞群にも作用する機能性タンパク質・サイトカインの一つ。IL-3 や IL-6 と相乗的に造血幹細胞に作用し，増幅させることができる。その他，これまで神経系，骨形成，さらに平滑筋や心筋などにも作用することも報告されている多機能性のサイトカイン。

注 2) STAT3：転写活性化因子 (Signal Transducer and Activator of Transcription) の一つで，IL-6 や IL-11 などのサイトカインや EGF (上皮成長因子) などの成長因子が細胞の受容体に結合して刺激すると，STAT3 がリン酸化されて細胞の核内に移行し，様々な標的遺伝子を発現・誘導する。これまで STAT3 は免疫細胞の他に，がん細胞にも発現し，その機能を阻害すると細胞死が誘導されることから，STAT3 阻害剤はがん細胞をターゲットとした抗がん剤として着目されている。

【概念図】



がん微小環境において産生される IL-11 による STAT3 の活性化を介した免疫抑制性細胞群の分化誘導メカニズム。IL-11-STAT3 のシグナル伝達経路を阻害剤などで遮断すると，がん患者さんの免疫抑制状態が改善されることが期待できる。