

## 大腸がんの肝転移を促す新たな制御メカニズムを解明

～免疫チェックポイント阻害治療の最適化に期待～

### ポイント

- ・ 担がん生体から産生される IL-6 を介した大腸がん肝転移の促進メカニズムを解明。
- ・ IL-6 を調節することで抗腫瘍免疫細胞を賦活し、大腸がんの肝転移巣形成を抑制。
- ・ IL-6 の制御による免疫チェックポイント阻害治療の抗腫瘍効果のさらなる向上に期待。

### 概要

北海道大学遺伝子病制御研究所の北村秀光准教授，同大学院医学研究院の武富紹信教授らの研究グループは，がん免疫治療の最適化への応用が期待できる，大腸がんの転移を調節する新しい制御メカニズムの解明に成功しました。

がんが進行・再発している患者の生体内では，がん細胞を排除する抗腫瘍免疫細胞が機能不全となっていることが知られています。がんの治療において再発と転移を制御することは大変重要ですが，これまで生体内の免疫系によるがんの転移の制御メカニズムについてはあまりわかっていませんでした。

本研究では，大腸がん細胞の肝転移巣形成と宿主免疫系との関連について，大腸がん肝転移マウスモデルを構築して検討しました。その結果，担がん生体内で産生される炎症性サイトカイン<sup>\*1</sup>の一つ IL-6<sup>\*2</sup>が抗腫瘍免疫を抑制し，大腸がん細胞の転移巣形成<sup>\*3</sup>を促進することを発見しました。さらに担がん環境下において IL-6 が欠損した状態では，免疫抑制性分子である PD-L1<sup>\*4</sup>を標的とした免疫チェックポイント阻害<sup>\*5</sup>による抗腫瘍効果が増強され，肝転移モデルマウスの生存率を著しく延長することが確認できました。

本研究の成果によって，今後，がん患者に対する免疫チェックポイント阻害治療など，がん免疫治療の最適化に繋がることが期待されます。

なお本研究成果は，2019年12月1日（日），アメリカ癌学会(AACR)刊行の Cancer Immunology Research 誌に掲載されました。

## 【背景】

がん患者の治療において、再発と転移を防ぐことは重要な課題の一つですが、生体内の免疫システムによるがん細胞の再発・転移の制御についてはあまりわかっていません。一般に、担がん生体内では、がん細胞を排除する抗腫瘍免疫細胞が機能不全となっています。近年、がん患者の免疫抑制状態を改善する免疫チェックポイント阻害治療薬が開発され、多くの患者に適用されてきましたが、全てのがん患者に有効ではありません。このことはがん患者の生体内では、複数の免疫抑制メカニズムが存在し、がん細胞の免疫逃避によって再発・転移が生じてしまう可能性を示しています。

これまで研究グループでは、担がん生体で産生される IL-6 が、樹状細胞<sup>\*6</sup>の成熟・活性化を抑制し、抗腫瘍エフェクターT細胞<sup>\*7</sup>の導入による、がん細胞の排除を阻害することを明らかにしてきました(図1)。そこで、本研究では、IL-6による抗腫瘍免疫と大腸がんの再発・転移との関係を明らかにするとともに、新たながん免疫治療の開発への応用を試みました。

## 【研究手法】

本研究では、マウス大腸がん細胞を野生型 BALB/c マウス<sup>\*8</sup>及び同系統で IL-6 が欠損したマウスの脾臓内に移植し、その後、肝臓で転移巣が形成される大腸がん肝転移モデルを構築して、担がん生体で産生される IL-6 と大腸がんの再発・転移との関係について検討しました。また肝転移巣の形成に関与している免疫担当細胞やその制御分子を同定するために各種免疫細胞や標的分子を除去・中和する試薬、抗体を使用して検証しました。最後に、大腸がん肝転移モデルマウスに抗 PD-L1 抗体を投与し、IL-6 の産生と免疫チェックポイント阻害治療による抗腫瘍効果との関連も検討しました。

## 【研究成果】

大腸がん肝転移モデルにおいて、野生型マウスに比べ IL-6 欠損マウスでは、大腸がん細胞の肝転移巣の形成が明らかに低下し、CD8 陽性キラーT細胞を除去すると、その転移巣形成の抑制効果が阻害されることを見出しました。また IL-6 欠損条件下では、細胞傷害性分子であるパーフォリンやグランザイム B を産生する抗腫瘍エフェクターT細胞や MHC クラス II を高発現し、IFN- $\alpha/\beta$  や IL-12 を発現する成熟型の樹状細胞が、より高頻度に肝転移巣に集積しているとともに、IFN- $\alpha/\beta$  の受容体の阻害及び IL-12 の中和により、本モデルにおける肝転移巣の形成が増悪することを確認しました。さらに、抗 PD-L1 抗体を肝転移マウスに投与する免疫チェックポイント阻害治療を実施したところ、野生型に比べて、IL-6 欠損マウスでは著しい生存率の延長効果を認めました。

## 【今後への期待】

本研究の結果から、担がん生体で産生される IL-6 は樹状細胞の成熟・活性化を抑制し、抗腫瘍エフェクターT細胞による大腸がん細胞の排除がなされないことから、大腸がん細胞の肝転移巣の形成が促進されることが考えられます(図2)。従って、今後、担がん生体で産生される IL-6 を阻害することで、大腸がんの再発・転移が抑制されることが期待されます。さらに、IL-6 を制御することにより、免疫抑制分子 PD-L1 を標的とした免疫チェックポイント阻害治療の最適化にも繋がると考えられます(図3)。

本研究は、北海道大学遺伝子病制御研究所共同利用・共同研究拠点「細菌やウイルスの持続性感染により発生する感染症の先端的な研究拠点」の成果として発表されました。

## 論文情報

論文名 IL6 Modulates the Immune Status of the Tumor Microenvironment to Facilitate Metastatic Colonization of Colorectal Cancer Cells (IL-6 は担がん微小環境の免疫状態を大腸がんの転移巣形成を促進する方向に調節する)

著者名 豊島雄二郎<sup>1, 2</sup>, 北村秀光<sup>1</sup>, 項 慧慧<sup>1, 2</sup>, 大野陽介<sup>2</sup>, 本間重紀<sup>2</sup>, 川村秀樹<sup>2</sup>, 高橋典彦<sup>2</sup>, 神山俊哉<sup>2</sup>, 谷野美智枝<sup>3</sup>, 武富紹信<sup>2</sup> (<sup>1</sup>北海道大学遺伝子病制御研究所免疫機能学分野, <sup>2</sup>北海道大学大学院医学研究院消化器外科学教室 I, <sup>3</sup>旭川医科大学病院病理部病理診断科)

雑誌名 Cancer Immunology Research (腫瘍免疫学の専門誌)

DOI 10.1158/2326-6066.CIR-18-0766

公表日 2019年12月1日(日)(2019年9月25日(水)オンライン先行公開)

## お問い合わせ先

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)

T E L 011-706-5520 F A X 011-706-5519 メール kitamura@igm.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.igm.hokudai.ac.jp>

## 配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimuhokudai.ac.jp

## 【参考図】

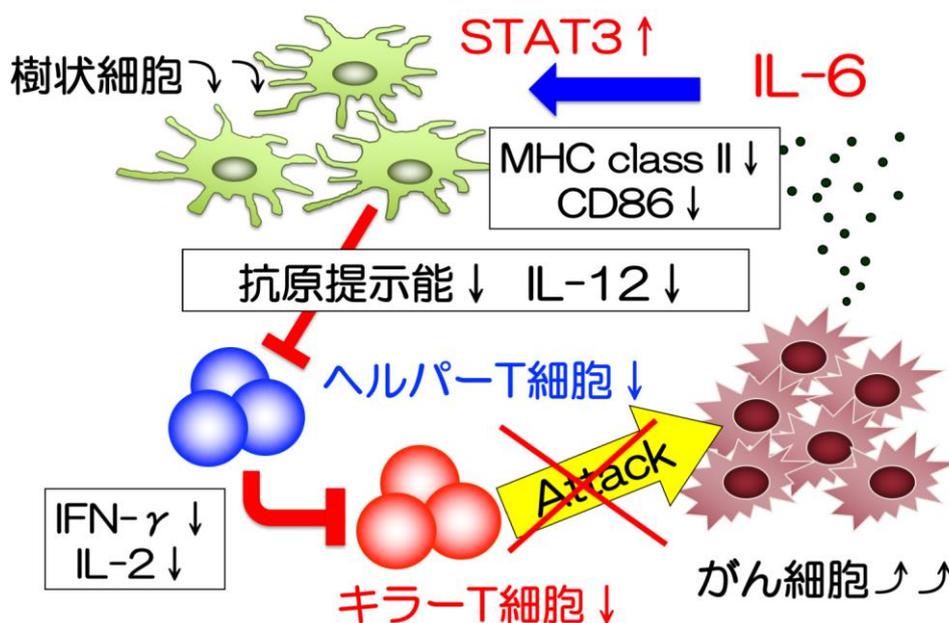


図 1. 担がん生体において産生される IL-6 は、樹状細胞に作用して抗原提示能やサイトカイン産生を抑制する。その結果、ヘルパー・キラーT細胞などの抗腫瘍エフェクター細胞がうまく働かず、生体内からがん細胞が排除されない。

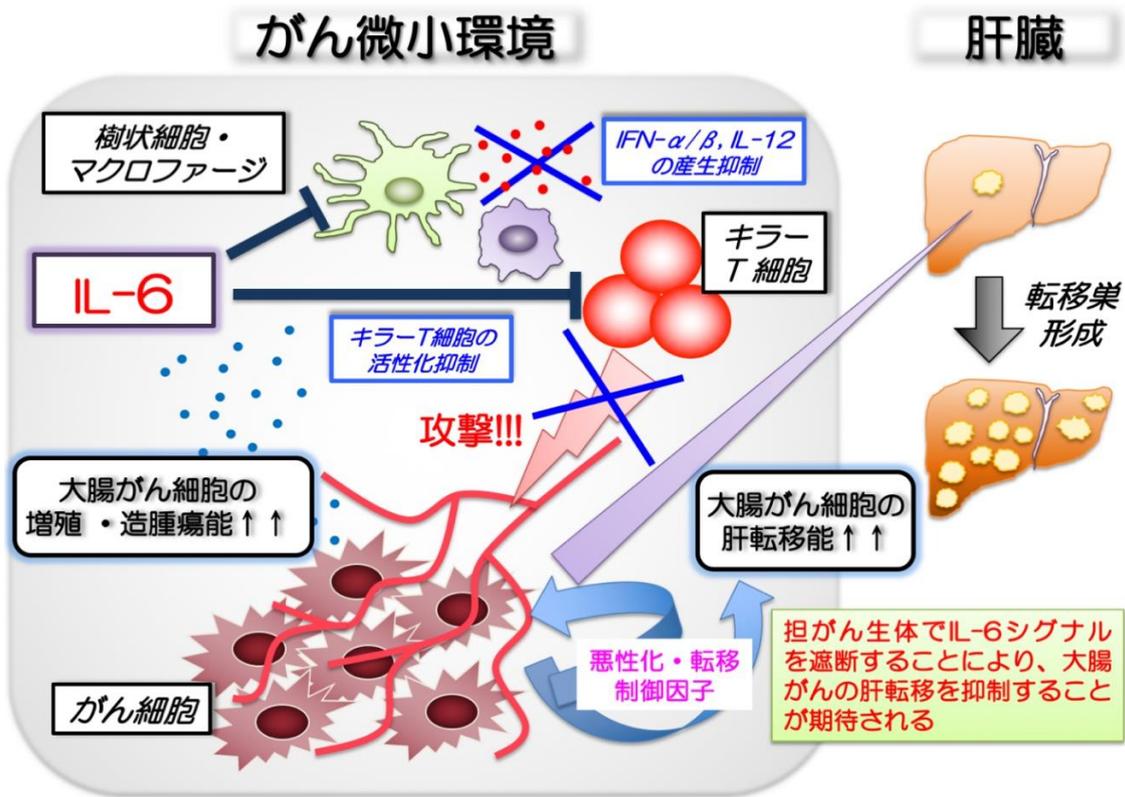


図 2. 大腸がん肝転移モデルにおいて IL-6 は、樹状細胞やマクロファージのサイトカイン産生やキラー T 細胞の活性化を抑制することで、大腸がん細胞の増殖や肝転移巣形成を促進する働きを持つ。従って、IL-6 シグナルを遮断することにより、大腸がんの肝臓への転移を抑制することが期待される。

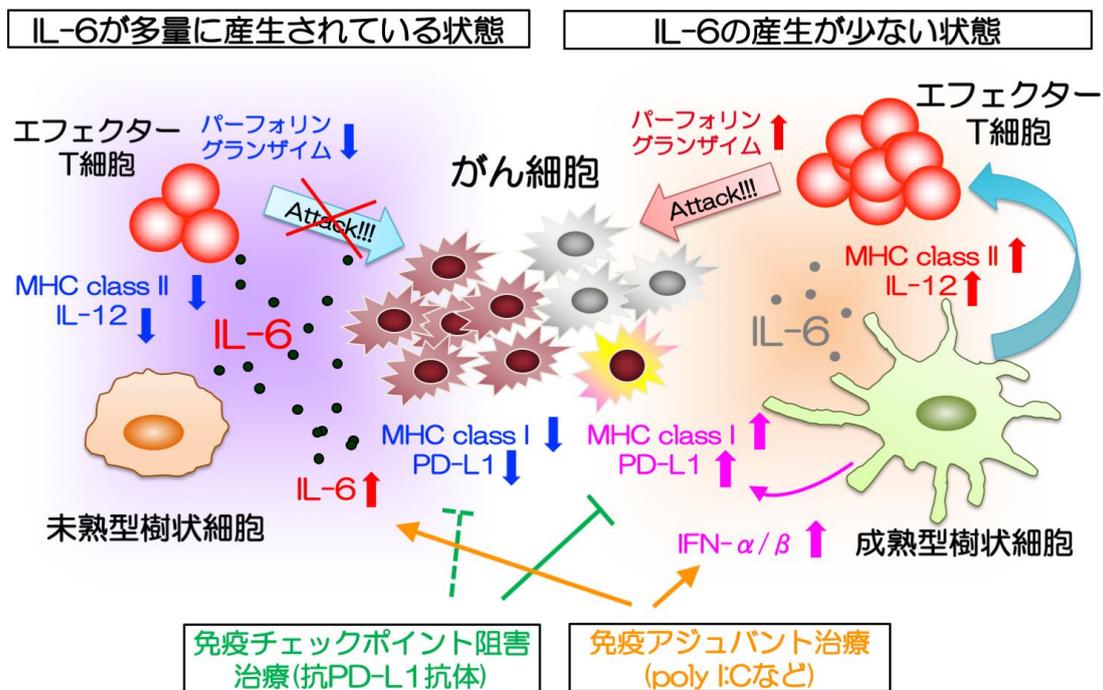


図 3. IL-6 が多量に産生されている状態では免疫担当細胞は抑制され、がん細胞をうまく攻撃することができない。一方、IL-6 の産生が少ない状態では、樹状細胞が活性化し、抗腫瘍エフェクター T 細胞

胞によるがん細胞への攻撃が期待できる。しかしながらこの状態では IFN- $\alpha/\beta$  が高産生されるため、がん細胞の PD-L1 分子が発現増強し、免疫系から逃避する。従って IL-6 が少ない患者に対する免疫チェックポイント阻害治療や、IL-6 と免疫チェックポイントの阻害を行う併用治療が有効であると考えられる。また IFN- $\alpha/\beta$  に加えて IL-6 も産生される免疫アジュバント治療においては、IL-6 シグナルの遮断が有効であると考えられる。

### 【用語解説】

- \*1 サイトカイン … 細胞が分泌して自身あるいは他の細胞機能を調節する機能のある比較的小さなタンパク質のこと。標的細胞の受容体を介して、分化、誘導や活性化、あるいは細胞死などを誘導する。
- \*2 IL-6 … 代表的な炎症性サイトカイン。生体内での炎症や免疫応答、担がん状態によって樹状細胞や間質細胞あるいはがん細胞など様々な細胞から分泌され、標的細胞の機能を調節する。がん細胞の悪性化、自己免疫疾患にも関与する作用も報告されている。
- \*3 転移巣形成 … 生体内でがん細胞が発生し、最初に腫瘍を形成した組織（原発巣）において、がん細胞の性質がさらに変化し、原発巣とは異なる組織に移動して腫瘍を形成すること。
- \*4 PD-L1 … 免疫応答を抑制する分子の一つ。主にごん細胞や樹状細胞に発現し、T 細胞に発現している PD 1 分子と結合して、T 細胞の活性化を抑制する。
- \*5 免疫チェックポイント阻害 … 担がん状態で免疫細胞やがん細胞に発現している PD-1、PD-L1 や CTLA4 などの免疫抑制分子について、抗体などを使用して阻害すること。その結果、免疫抑制状態が改善され、抗腫瘍エフェクター細胞の活性化により、がん細胞を生体から排除することができる。
- \*6 樹状細胞 … 免疫担当細胞の一つ。MHC 分子に結合した抗原ペプチドを T 細胞に提示して活性化する働きをもつ。成熟した樹状細胞は MHC 分子を高発現するとともに、IFN- $\alpha/\beta$  や IL-12 などのサイトカインを産生し、T 細胞や他の免疫担当細胞を強力に活性化する。
- \*7 エフェクター T 細胞 … 樹状細胞による抗原提示を受けて活性化した T 細胞。ヘルパー T 細胞は、IL-2 や IFN- $\gamma$  といったサイトカインを分泌してキラー T 細胞やさらに他の免疫細胞を活性化させる働きをもつ。キラー T 細胞は活性化するとパーフォリンやグランザイム B などの細胞を傷害する分子を産生誘導し、がん細胞などの標的細胞を殺傷する働きをもつ。
- \*8 野生型 BALB/c マウス … 遺伝子改変をされていないハツカネズミの系統で、一般的な実験モデル動物の一つ。