

2024 年 7 月 5 日

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

公益財団法人がん研究会

分野:生命科学、医学、免疫学

キーワード:T 細胞、大腸がん、腫瘍浸潤 T 細胞

CD4-CD8-ダブルネガティブ T 細胞が 大腸がんを攻撃する免疫を抑えている？ ～免疫を抑制する細胞に着目した治療法開発に期待～

公益財団法人がん研究会 がんプレジジョン医療研究センター 免疫ゲノム医療開発プロジェクトの清谷一馬グループリーダー（研究当時、現：国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 難病・免疫ゲノム研究プロジェクト プロジェクトリーダー）および有明病院 消化器外科を中心とする研究グループは、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所（大阪府茨木市、理事長：中村祐輔） 難病・免疫ゲノム研究プロジェクトとの共同研究で、大腸がんの組織において、CD4 分子も CD8 分子も、共に発現していない CD4-CD8-ダブルネガティブ T 細胞(DNT 細胞)が多く存在することを見出しました。さらに、DNT 細胞が免疫細胞のがん細胞に対する攻撃を抑えている可能性を明らかにしました。

一般的に T 細胞は T 細胞受容体(TCR)に加えて、CD4 分子もしくは CD8 分子のいずれかを発現し、免疫に関わっています。しかし、CD4 分子も CD8 分子も発現していない DNT 細胞も、非常に少ない割合で血液や正常組織に存在していますが、その働きについては今までほとんどわかっていませんでした。

今回の研究では、大腸がん組織中には、免疫器官のひとつであるリンパ節組織中よりも多くの DNT 細胞が存在することが確認されました。加えて、この DNT 細胞は主に CD8+T 細胞から生じていますが、細胞傷害活性(がん細胞等を破壊する働き)をほぼ失っていることを明らかにしました。また、がん組織内の DNT 細胞数の割合は、細胞傷害活性を持つ T 細胞数とは負の相関を示すことから、DNT 細胞はがん組織においてがん細胞を攻撃する免疫を抑える因子として働いている可能性が示唆されました。この結果により、DNT 細胞を抑えることが、新たな治療法の開発につながると考えています。

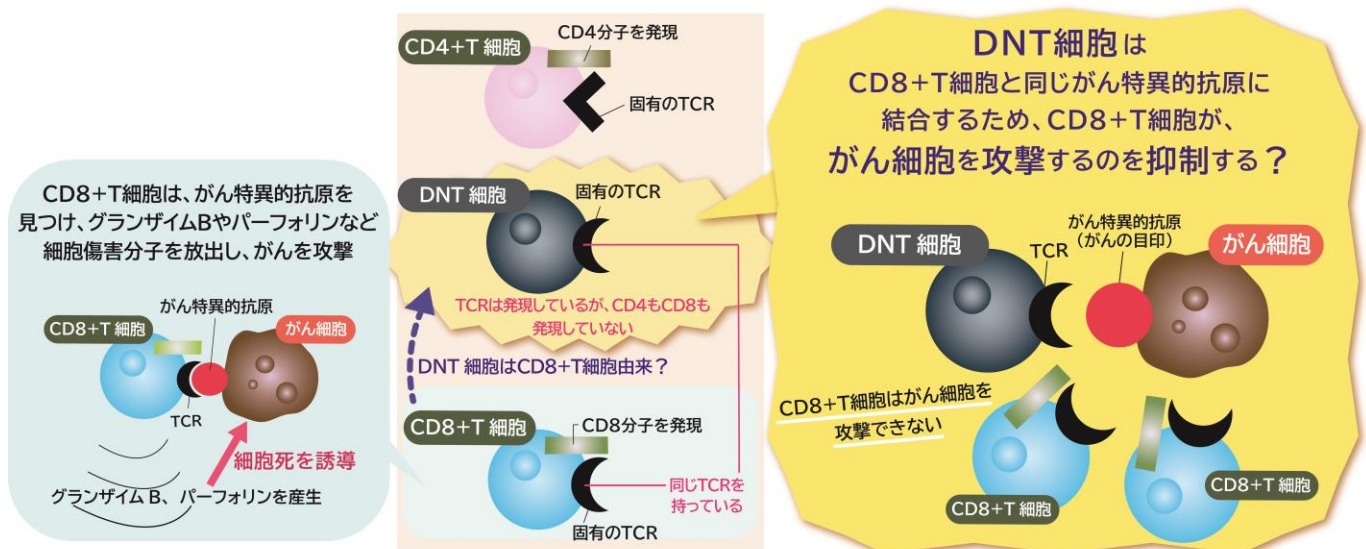


図. 大腸がん組織での DNT 細胞の機能

本研究成果は、2024 年 7 月 5 日に国際科学誌「OncoImmunology」に発表されました。

ウェブサイト:<https://doi.org/10.1080/2162402X.2024.2373530>

❖ 研究の背景

近年、がんにおける免疫(主に T 細胞による免疫)の重要性が明らかになってきており、T 細胞はがん特異的な抗原(がん細胞の目印)を認識し、がん細胞を攻撃することがわかっています。したがって、がん組織内に入り込んでいる T 細胞(腫瘍浸潤 T 細胞)が多いがんほど、免疫療法の効果が高く、予後が良いことが知られています。T 細胞にはいくつかの種類が存在し、ほとんどの T 細胞が、CD4 分子もしくは CD8 分子のいずれかを発現し、CD4+T 細胞または、CD8+T 細胞として機能しています。CD4 分子も CD8 分子も発現していない CD4-CD8-ダブルネガティブ T 細胞(DNT 細胞)は血液や正常組織には非常に少ない割合でしか存在しない細胞であり、がん組織内におけるその機能についてはほとんどわかっていませんでした。

❖ 本研究の内容

本研究では、大腸がん患者のがん組織及び免疫器官のひとつであるリンパ節を利用して、大腸がん組織における DNT 細胞の働き等を解析しました。

その結果、リンパ節と比べて、大腸がん組織内には DNT 細胞が有意に多く存在することが明らかになりました。この大腸がん組織検体を用いて、各種細胞の T 細胞受容体シーケンス解析を行った結果、DNT 細胞は、CD8+T 細胞と共通の T 細胞受容体を持っていることから、CD8+T 細胞に由来していることが示唆されました。CD8+T 細胞及び DNT 細胞のシングルセル RNA 解析によって、DNT 細胞は、ある種の CD8+ T 細胞に類似しているが、グランザイム B やパーフォリン等の細胞傷害活性(がん細胞等を破壊する働き)を有する物質に関する遺伝子の発現が非常に低いことから、細胞を攻撃する機能を欠いていることが示されました。さらに、がん組織内の T 細胞浸潤が少ないがん組織ほど、DNT 細胞の割合が高いことが明らかになりました。

これらのことから、DNT 細胞は、がん組織内においてがん細胞を攻撃する免疫を抑える因子として機能する可能性が示唆されました。今後、DNT 細胞を標的とした新たな治療法の開発が期待されます。

❖ 用語解説

CD8+T 細胞：細胞表面に CD8 分子を発現している T 細胞で、細胞傷害性 T 細胞とも呼ばれ、がん細胞やウイルス感染細胞などを認識して攻撃し、破壊する細胞です。

CD4+T 細胞：細胞表面に CD4 分子を発現している T 細胞で、ヘルパー T 細胞として細胞傷害性 T 細胞や B 細胞の活性を促進する細胞です。一部の CD4+T 細胞には制御性 T 細胞として働く細胞もいます。

❖ 研究支援

本研究成果は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)革新的がん医療実用化研究事業、日本学術振興会 科学研究費補助金の支援を受けました。

❖ 論文情報

論文タイトル:

Characterization of double-negative T cells in colorectal cancers and their corresponding lymph nodes

著者:

岡村和美¹, Lifang Wang¹, 長山聡^{2,3}, 山下万貴子⁴, 建智博¹, 松本早紀¹, 高松学^{5,6}, 北野滋久⁴, 清谷一馬^{1,7}, 中村祐輔^{1,7}

- 1 公益財団法人がん研究会 がんプレジジョン医療研究センター 免疫ゲノム医療開発プロジェクト 免疫ゲノム解析グループ
- 2 公益財団法人がん研究会 有明病院 消化器外科
- 3 医療法人徳洲会 宇治徳洲会病院 消化器外科
- 4 公益財団法人がん研究会 有明病院 先端医療開発科 がん免疫治療開発部
- 5 公益財団法人がん研究会 がん研究所 病理部
- 6 公益財団法人がん研究会 有明病院 病理部
- 7 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 難病・免疫ゲノム研究センター 難病・免疫ゲノム研究プロジェクト

掲載雑誌:

OncoImmunology

DOI: 10.1080/2162402X.2024.2373530

❖ 医薬基盤・健康・栄養研究所について

2015年4月1日に医薬基盤研究所と国立健康・栄養研究所が統合し、設立されました。本研究所は、メディカルからヘルスサイエンスまでの幅広い研究を特長としており、我が国における科学技術の水準の向上を通じた国民経済の健全な発展その他の公益に資するため、研究開発の最大限の成果を確保することを目的とした国立研究開発法人として位置づけられています。

ウェブサイト: <https://www.nibiohn.go.jp/>

❖ がん研究会について

がん研究会は1908年に日本初のがん専門機関として発足して以来、100年以上にわたり日本のがん医療において主導的な役割を果たしてきました。基礎的ながん研究を推進する「がん研究所」や新薬や遺伝子を研究する「がん化学療法センター」「がんプレジジョン医療研究センター」、さらに新しい医療の創造をする「がん研有明病院」を擁し、一体となってがんの克服を目指しています。

ウェブサイト: <http://www.jfcr.or.jp/>

❖ 本件に関する問合せ先

<報道に関すること>

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 戦略企画部 広報チーム

TEL: 072-641-9832

E-mail: pr@nibiohn.go.jp (※に@を入力して送信願います。)