

2024 年 1 月 22 日

がん細胞への細菌感染は、がん免疫応答の起点となる ～細菌を用いた新たな切り口のがん治療法開発へ期待～

概要

埼玉医科大学医学部の堀内大講師、村上孝教授らの研究グループは、細胞内に細菌が感染したマウスメラノーマ（悪性黒色腫）細胞を接種すると、メラノーマ由来抗原に特異的な免疫応答が引き起こされることを発見しました。

メラノーマ（悪性黒色腫）^{注1}は代表的な難治性がんです。近年、新しい治療方法として、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬が登場しましたが、奏成功率は未だ満足できるものではなく、新たな切り口の治療法開発が求められています。

今回、同研究グループは、細胞内寄生菌である *Salmonella typhimurium* ^{注2}をメラノーマ細胞に感染させると、がん細胞が免疫細胞に認識されやすい形質を示すこと、その感染細胞をマウスに接種するとメラノーマ細胞に対する強力な免疫応答が引き起こされることを見出しました。細菌の細胞内感染を起点とする新しいがん免疫の賦活化方法は、新たながん免疫療法の開発につながるものとして期待されます。

背景

メラノーマ（悪性黒色腫）は代表的な難治性がんの一つです。近年の分子標的薬と免疫チェックポイント阻害薬の登場によりメラノーマの治療は長足の進歩を遂げました。しかし、その治療奏成功率は未だ満足できるものではなく、新たな発想に基づく治療手段の開発が求められています。

がん治療の奏功において、がんに対する免疫応答が重要な役割を果たしていることが明らかになってきました。このことから、新しい治療手段として理想的なのは、がん細胞を細胞死に至らしめるとともに、強力な抗がん免疫応答が誘導できる方法だと考えることができます。

1890 年代、米国の外科医 W. B. Coley は、細菌感染症である丹毒^{注3}を併発した患者のがん病変が解熱後に消失したことを観察し、その経験をもとに細菌をがん病変に接種することで一定の治療成績を得ました。しかし、1920 年代のペニシリンの発見により生体内の細菌の排除が可能となり、それによる諸疾患の目覚ましい救命効果によって、細菌を投与する Coley のがん治療法はナンセンスなものとして忘れ去られていきました。

近年の解析方法の進歩により、私たちの体内のさまざまな機能発現に、生体内にいる細菌のはたらきかけが重要な役割を持つことが明らかになってきました。一方で、感染を契機に引き起こされる生体内分子に対する免疫応答についての知見も蓄積されつつあります。これらの細菌をめぐる今日の状況と、一世紀前の W. B. Coley の足跡を踏まえると、新たながん治療の可能性が浮かびあがってきます。

研究成果の内容

免疫応答を引き起こす性質である免疫原性は、免疫応答を開始に必要となる「アジュバント性」と免疫応答の対象の決定に必要となる「抗原性」によって構成されます。細菌は宿主細胞とは大きく異なる分子を持ち、強い抗原性を持つとともに、一部の分子パターンは「Pathogen-associated molecule patterns (PAMPs)^{注4)}」と呼ばれ、強いアジュバント性を発揮します(図1: 細菌の免疫原性)。一方、メラノーマなどのがん細胞は、正常細胞とは異なる特有の抗原性を持ち、免疫応答の対象となりえます。しかし、アジュバント性が低いため、十分な免疫応答を引き起こすことはできません(図1: がん細胞の免疫原性)。

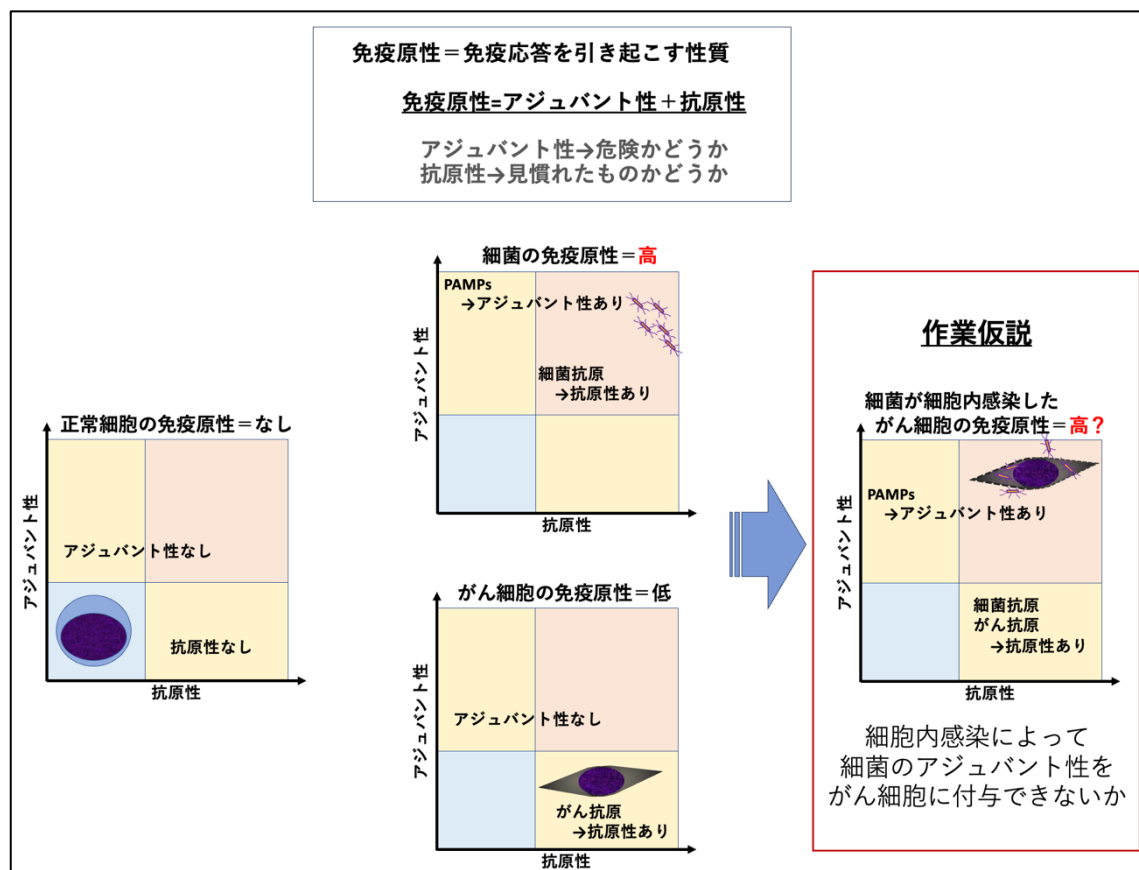


図 1

埼玉医科大学医学部 堀内大講師らの研究グループは、細菌が腫瘍細胞内に感染することによって、がん細胞の不十分なアジュバント性を補えるのではないかと考えました（図 1：作業仮説）。そこでまず、マウスメラノーマ B16F10 へのサルモネラ VNP-tdT 株の感染条件を検討し、ほぼ 100%の細胞が細胞内感染する条件を決定しました。この条件では感染がん細胞は特徴的な空胞変性を呈することが観察されました。がん細胞内に細菌が感染すると、高いアジュバント性を持つ PAMPs が細胞内に持ち込まれるのみならず、細胞変性に伴って Damage-associated molecule patterns (DAMPs) ^{注5)}である ATP が放出されました。感染がん細胞から放出される ATP は、“Find me”シグナルとして、貪食能を持つ免疫細胞を感染細胞に集める役割を持ちます。また、がん細胞表面の貪食を抑制する分子 CD47 の発現は、細菌感染によって低下しました。実際に貪食能・抗原提示能を持つマクロファージや樹状細胞と共培養すると、感染がん細胞は効率良く貪食され、同時に貪食細胞の抗原提示能が活性化されることが明らかとなりました。

以上のような特徴を持つサルモネラ感染細胞をマウスに接種すると、メラノーマに対するリンパ球細胞傷害活性が高まること、メラノーマ抗原特異的なリンパ球が増殖していることが確認されました（図 2）。さらに、感染細胞接種を受けたマウスではがん病態の進展が抑制されることが明らかとなりました。

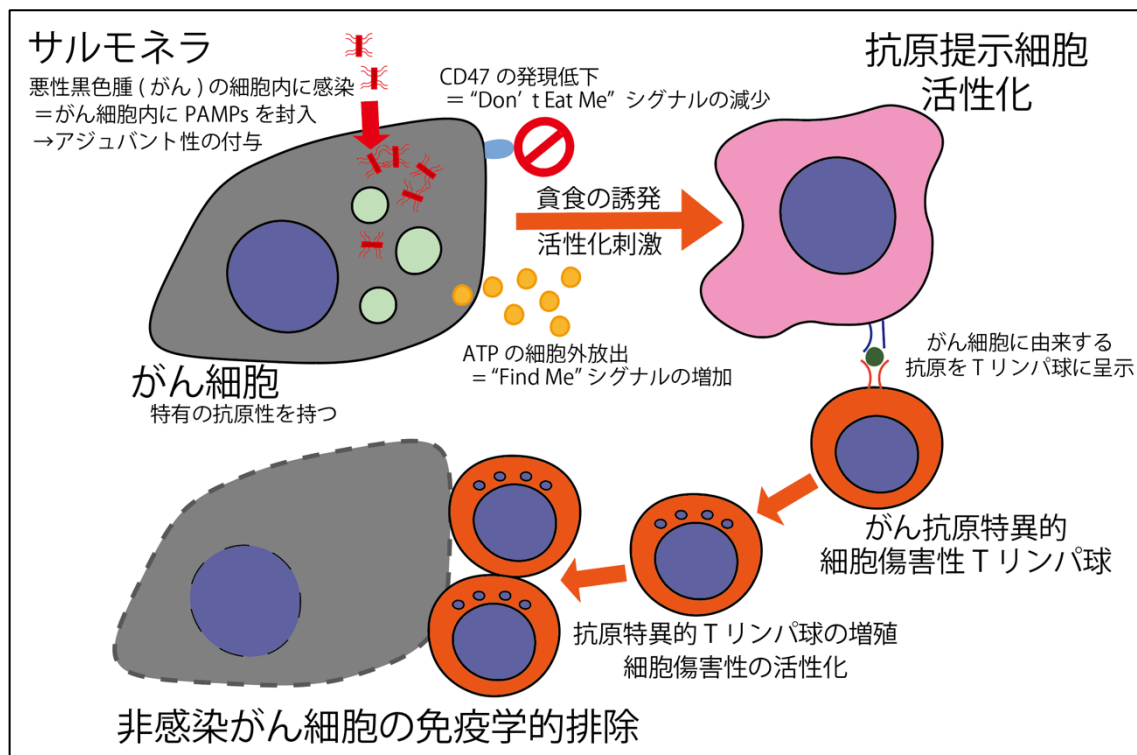


図 2

本研究結果から、細菌のがん細胞内への感染によって、がん細胞特有の抗原性に加えて、十分なアジュバント性を併せもった免疫原性の高い状態ががん細胞にもたらされることが証明されました。このことは細菌のがん細胞への細胞内感染が、がんの病態進展を抑えるのに十分な免疫応答の起点となることを示しています。

今後の展望

近年、免疫チェックポイント阻害薬の成功により、がんに対する免疫応答を制御することによる治療方法が注目されています。免疫チェックポイント阻害薬は、がん免疫に対する抑制を抑える、いわばブレーキを外す治療法です。より効果的ながん免疫制御を目指して、免疫応答を強く賦活化する、いわばアクセルとなる治療方法の開発が求められています。本研究で明らかとなった「細菌のがん細胞内感染を起点としたがん免疫の賦活化」は、上記のニーズに合致するものであり、その活用によって革新的がん免疫療法開発が加速することが期待されます。

研究資金

本研究は JSPS 科研費 21K08333、22K08437 の支援を受けて実施されました。

用語解説

- 注1) メラノーマ（悪性黒色腫）
皮膚や粘膜などに存在する色素細胞であるメラノサイトががん化した悪性腫瘍。
- 注2) *Salmonella typhimurium*
腸内細菌科サルモネラ属に分類される細菌。食中毒の原因菌の一つですが、本研究で用いた VNP-tdT 株は病原性が極めて低くなるよう弱毒化されています。
- 注3) 丹毒
表皮の下にある真皮と呼ばれる部位に細菌が感染して生じる感染症。感染局所の炎症のみならず、発熱などの全身症状を伴うことも少なくありません。
- 注4) Pathogen-associated molecule patterns (PAMPs)
微生物に特有の分子パターンのこと。免疫細胞などのパターン認識受容体を刺激し、炎症・免疫反応を誘起します。
- 注5) Damage-associated molecule patterns (DAMPs)
通常は宿主動物の細胞質や核内に存在し、細胞が傷害を受けた際に細胞外に放出され、PAMPs と同様のパターン認識受容体を刺激可能な分子パターン。傷害を受けた細胞の危機的状況を、周囲の細胞に知らせる役割を持ちます。

論文情報

著者

Yutaka Horiuchi^{1*}, Akihiro Nakamura¹, Takashi Imai¹, Takashi Murakami¹

1 : 埼玉医科大学医学部微生物学

* : Corresponding author

論文題目

Infection of tumor cells with *Salmonella typhimurium* mimics immunogenic cell death and elicits tumor-specific immune responses

掲載誌

PNAS Nexus, 3(1):pgad484. 2024.

掲載日

2024 年 1 月 2 日

DOI

doi: 10.1093/pnasnexus/pgad484

お問い合わせ先

- ・ 研究に関すること

村上 孝 (むらかみ たかし)

埼玉医科大学 医学部 微生物学 教授

E-mail: takmu@saitama-med.ac.jp

Tel.: 049-276-1166

Fax.: 049-295-9107

- ・ 取材、報道に関すること

埼玉医科大学 広報室

担当 蒔田 喜彦 (まいた よしひこ)

E-mail: koho@saitama-med.ac.jp

Tel.: 049-276-2125

Fax.: 049-276-2086