

## 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～

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冨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の一つ IL-6 が抗腫瘍免疫を抑制し，大腸がん細胞の転移巣形成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 を標的とした免疫チェックポイント阻害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。

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，樹状細胞の成熟・活性化を抑制し，抗腫瘍エフェクターT細胞の導入による，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。

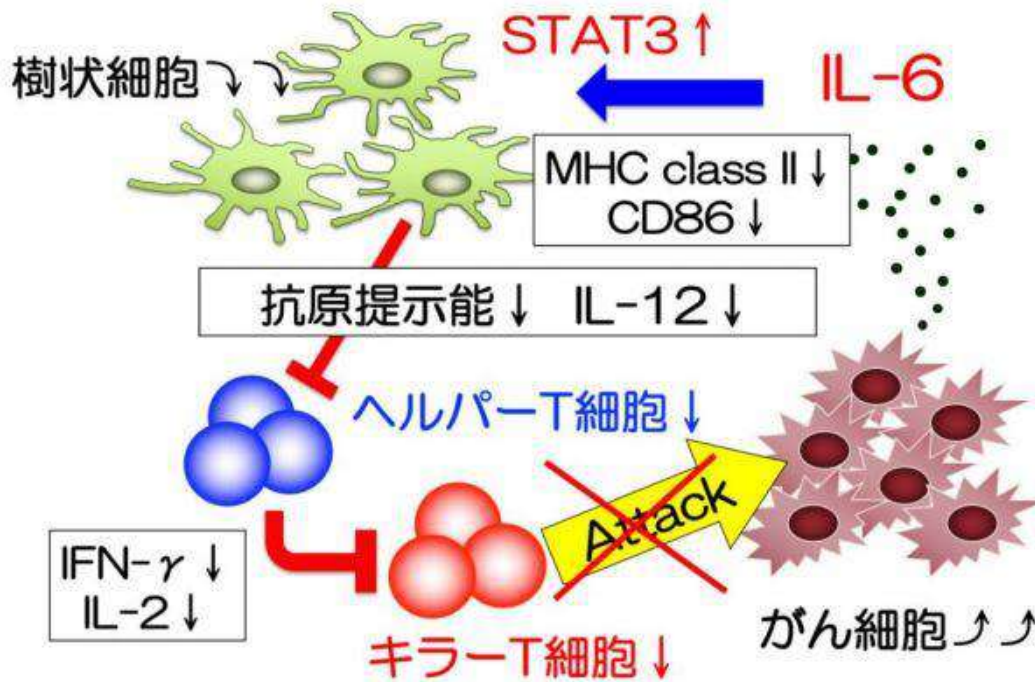


図 1. 担がん生体において産生される IL-6 は、樹状細胞に作用して抗原提示能やサイトカイン産生を抑制する。その結果、ヘルパー・キラーT 細胞などの抗腫瘍エフェクター細胞がうまく働かず、生体内からがん細胞が排除されない。

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。

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)。

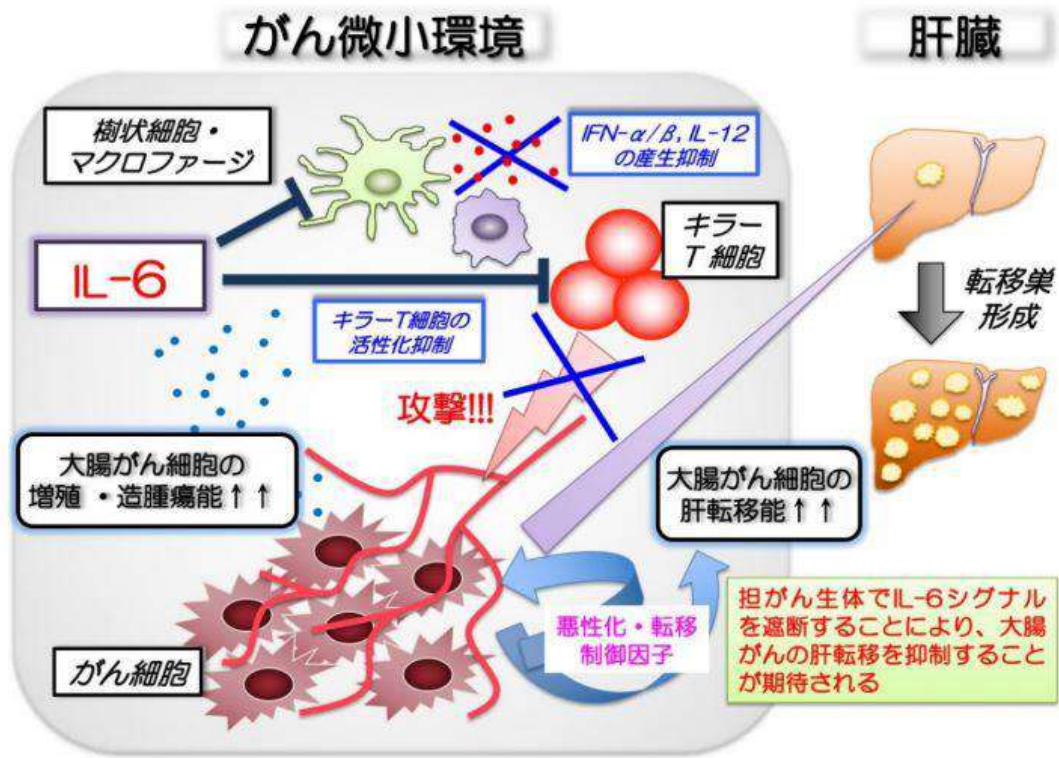


図 2. 大腸がん肝転移モデルにおいて IL-6 は、樹状細胞やマクロファージのサイトカイン産生やキラーT 細胞の活性化を抑制することで、大腸がん細胞の増殖や肝転移巣形成を促進する働きを持つ。従って、IL-6 シグナルを遮断することにより、大腸がんの肝臓への転移を抑制することが期待される。

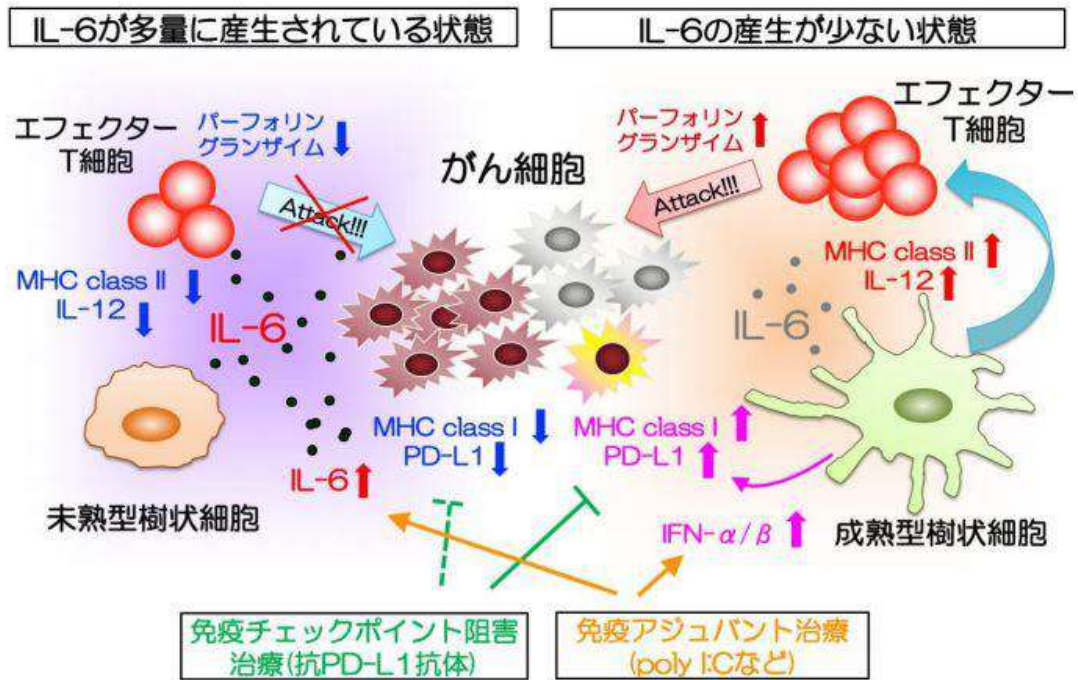


図 3. IL-6 が多量に産生されている状態では免疫担当細胞は抑制され、がん細胞をうまく攻撃することができない。一方、IL-6 の産生が少ない状態では、樹状細胞が活性化し、抗腫瘍エフェクターT 細胞によるがん細胞への攻撃が期待できる。しかしながらこの状態では IFN- $\alpha/\beta$  が高産生されるため、がん細胞の PD-L1 分子が発現増強し、免疫系から逃避する。従って IL-6 が少ない患者に対する免疫チェックポイント阻害治療や、IL-6 と免疫チェックポイントの阻害を行う併用治療が有効であると考えられる。また IFN- $\alpha/\beta$  に加えて IL-6 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。

#### 論文情報

タイトル IL6 Modulates the Immune Status of the Tumor Microenvironment to Facilitate Metastatic Colonization of Colorectal Cancer Cells

雑誌 Cancer Immunology Research

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

日文发布全文 [https://www.hokudai.ac.jp/news/191224\\_pr.pdf](https://www.hokudai.ac.jp/news/191224_pr.pdf)

文: JST 客观日本编辑部翻译

