

肝臓がんにおける免疫抑制機構を発見

－肝臓がんの免疫学的分類－

理化学研究所（理研）の藤田征志上級研究員、中川英刀チームリーダーらの共同研究グループは、肝臓がんのゲノムデータの詳細な解析により、肝臓がんの局所で起きている複数の免疫抑制機構を発見し、その機構に基づいた肝臓がんの免疫学的分類を行いました。本研究成果は、肝臓がんに対する免疫療法の開発やその効果を予測するバイオマーカーの開発に貢献すると期待できます。

共同研究グループは、これまで理研で取得してきた 234 例の肝臓がんのゲノム変異データおよび遺伝子発現データのうち、免疫関連遺伝子の発現に着目し、局所の免疫反応に基づく分類を行いました。

まず、T 細胞やナチュラルキラー（NK）細胞などが発現しているパーフォリン-1[5]（PRF1）遺伝子とグランザイム A[5]（GZMA）遺伝子の発現量を組み合わせて、細胞障害活性（CYT）を算出しました。CYT は、がん細胞を攻撃するリンパ球の活性の指標となります。そして、CYT 値が高い腫瘍を免疫的に「HOT」、低い腫瘍を「COLD」と分類しました。HOT な肝臓がんを持つ患者は、COLD な肝臓がん患者よりも再発・死亡の割合が低く、予後が良い傾向にありました。一方で、肝臓がん内の炎症と関係なく、慢性炎症が高い活動状態にある HOT な非がん部の炎症肝臓を持つ肝臓がん患者は、がんの予後が悪く、再発率も高い傾向にありました。このような、肝臓での慢性炎症と肝臓がん組織内の炎症反応の意義づけは大きく異なります。

次に、さまざまな免疫関連遺伝子の RNA 発現情報を組み合わせて解析した結果、次のような四つの免疫抑制機構が肝臓がん組織内で活動性があることが判明しました（図 1）。

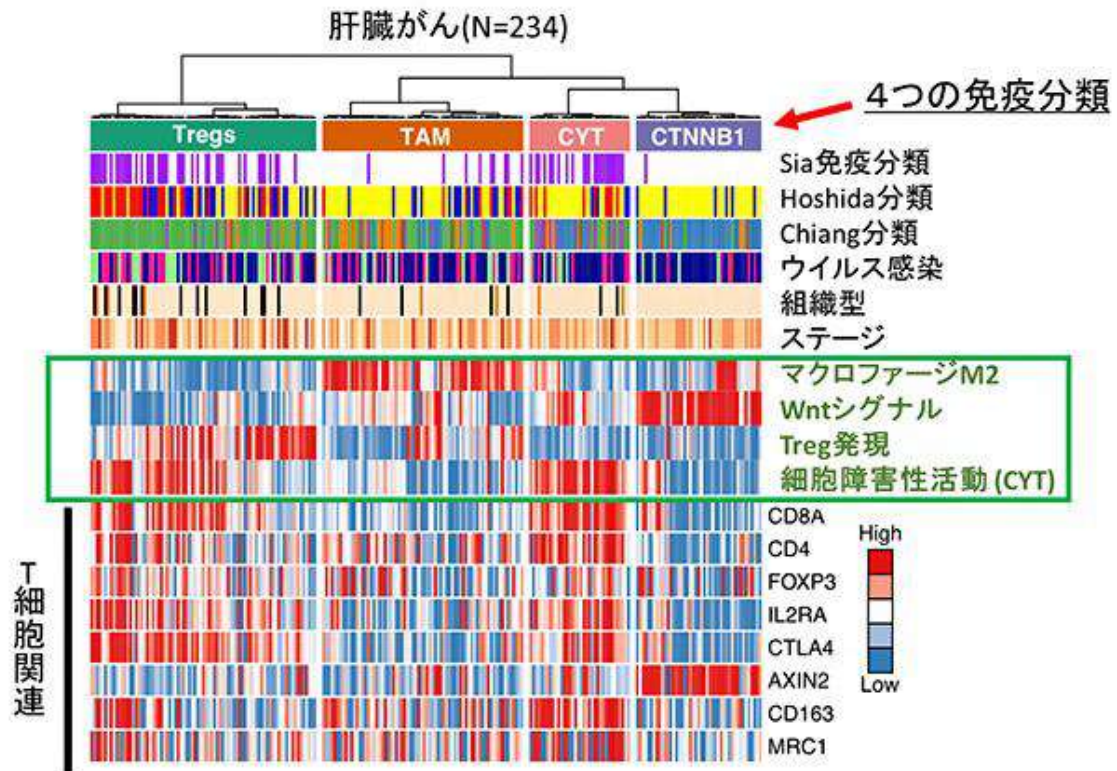


図1 肝臓がんの四つの免疫抑制機構に基づく分類

細胞融解活性 (CYT) およびさまざまな免疫関連遺伝子の発現データより、四つの肝臓がんの免疫的分類 (赤色矢印) を行った。CTNNB1 群では、Wnt β カテニンシグナルの活性化が、Tregs 群では Treg 細胞の発現が、TAM 群ではマクロファージ M2 の発現が見られ、CYT 群では免疫抑制機構がない。

(1)CTNNB1 群 (Wnt・ β カテニンシグナルの活性化)

COLD な肝臓がんで見られ、がん組織内に T 細胞が存在しません。また、 β カテニン (CTNNB1) 遺伝子の変異が多く観察されます。

Wnt・ β カテニンシグナルは、その下流分子を通して細胞の分化・増殖に関与しており、免疫抑制機構が活性化されます。

(2)Treg 群 (制御性 T 細胞の発現)

高い炎症活動が見られる HOT な腫瘍で見られ、その高い炎症活動を抑制するために Treg 細胞の高い活動性が見られます。

制御性 T 細胞 (Treg 細胞) は、免疫反応の抑制的制御をつかさどる T 細胞で、自己免疫疾患やアレルギーなど過剰な免疫反応を抑制するブレーキとして、また免疫の恒常性維持において重要な役割を果たします。本研究では、肝臓がん組織の RNA 発現のデータから、Treg

細胞特異的に発現する遺伝子の RNA 発現データを組み合わせて、Treg 細胞の局所の状態を推定しました。

(3) TAM 群 (腫瘍関連マクロファージ M2 の発現)

COLD な肝臓がんに見られ、がん組織内に T 細胞は少ないです。

腫瘍関連マクロファージ (TAM) は、がん細胞周囲の微小環境を形成する重要な免疫細胞であり、活性化の様式から大別して、M1 型と M2 型に分けられます。マクロファージ M2 は、インターロイキン-10 (IL-10)、TGF- β 、プロスタグランジン E2 などの抗炎症性因子の産生や Treg 細胞の浸潤を促すことで抗腫瘍免疫を抑制し、種々の血管新生因子を産生し新生血管を誘導することで、がん細胞の増殖に都合の良い微小環境を提供します。

(4) 高 CYT 群 (免疫細胞障害性の活動は高いが、免疫抑制機構なし)

HOT な腫瘍で T 細胞の浸潤が見られますが、上記三つの免疫抑制機構は明らかに働いていません。免疫チェックポイント分子の活性が高いことから、免疫チェックポイント阻害剤による治療の効果が期待できるかもしれません。

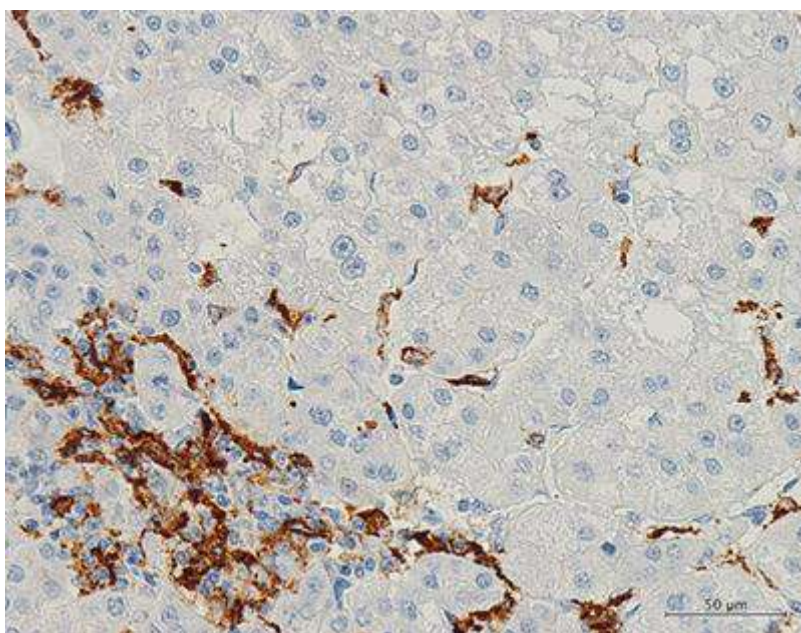


図 2 肝臓がん内の腫瘍関連マクロファージ M2 細胞

免疫組織染色法により、肝臓がん細胞の間に腫瘍関連マクロファージ M2 細胞 (褐色) を検出した。

タイトル Classification of Primary Liver Cancer with Immunosuppression Mechanisms and
Correlation with Genomic Alterations

雑誌 EBioMedicine

DOI 10.1016/j.ebiom.2020.102659

日本語発表全文 https://www.riken.jp/press/2020/20200228_1/index.html

文 JST 客観日本編集部