

【目的】近年注目されている癌免疫療法は、大腸癌においては十分な有効性が確認されておらず、治療抵抗性に関わるメカニズムの解明及び新規治療法の開発が不可欠である。大腸癌を遺伝子パターンに基づき、免疫型（CMS1）、標準型（CMS2）、代謝型（CMS3）、間葉型（CMS4）に分類する方法が用いられており、その中で最も予後が不良であり大部分が癌免疫療法抵抗性を示すと報告されている間葉型（CMS4）は、間質、特に癌関連線維芽細胞（Cancer-associated fibroblast : CAF）の活性化が特徴とされる。新たな CAF の subpopulation として抗原提示能を持つ CAF（Antigen-presenting CAF ; apCAF）が報告され、apCAF は抗原提示を介して T 細胞の自己寛容や制御性 T 細胞への分化を誘導することで抗腫瘍免疫細胞の働きを抑制するメカニズムが提唱されている。apCAF による腫瘍免疫調節メカニズムを明らかにすることは、免疫療法治療抵抗性大腸癌に対する新規治療法の開発につながる可能性があり臨床に極めて有用と考えられる。本研究の目的は apCAF による腫瘍免疫応答調節を介した癌免疫療法治療抵抗性メカニズムの解明及び大腸癌新規治療法の開発に寄与することである。

【方法】癌関連線維芽細胞が及ぼす癌細胞との相互作用及び腫瘍免疫との関連を解析するため、ヒト大腸癌組織標本を用いた apCAF マーカーとして報告されている HLA-DR 抗体による免疫組織学的染色、ヒト遺伝子発現情報データベースを用いた大腸癌間質における apCAF マーカー発現の解析、apCAF の由来と報告されている中皮細胞における apCAF マーカー発現量の解析及びマウス大腸癌同所移植モデルにおける apCAF 分画割合に関する経時的変化の検討を行った。

【結果】癌間質部分から分離培養された線維芽細胞において apCAF マーカーは正常部に比較し上昇しており、肝転移巣ではさらに上昇していることが確認された。さらに直腸同所移植腫瘍モデルからフローサイトメトリーで CAF（podoplanin 陽性細胞）を抽出したところ、CAF 全体のうち 26% が apCAF（podoplanin/MHC class II 陽性細胞）であり、肝転移巣では原発巣に比較し高率に apCAF が抽出された。さらにヒト大腸癌患者から樹立された中皮細胞では、線維芽細胞に比較し抗原提示マーカーの発現が上昇しており癌細胞の相互作用によりその発現はさらに上昇した。上記の結果より、線維芽細胞における抗原提示能が腫瘍免疫及び腫瘍進展に関与していることを示唆しており、癌細胞-間質線維芽細胞相互作用が apCAF を介して腫瘍免疫を制御している可能性へとつながり、臨床に極めて重要な事象であると考えられた。

癌関連線維芽細胞が及ぼす腫瘍免疫への影響

癌微小環境における抗原提示性癌関連線維芽細胞(apCAF)の役割

