

乳がん細胞は、リンパ節で CD169 陽性マクロファージを選択的に排除し、 免疫監視機構を破綻させる —乳がん治療における新たな標的の発見—

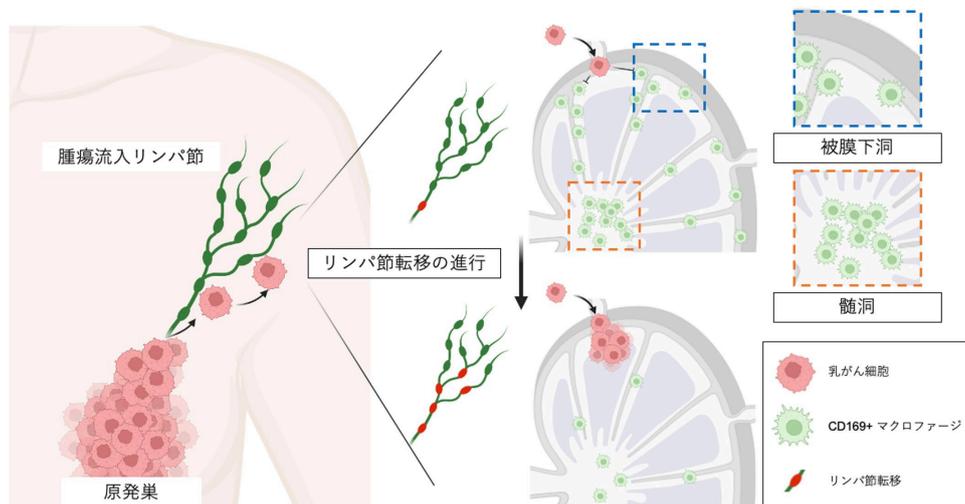
概要

京都大学大学院医学研究科 乳腺外科 客員研究員/三重大学医学部附属病院乳腺センター 教授 河口浩介、東北大学 加齢医学研究所 准教授/京都大学 医生物学研究所 特定准教授 河岡慎平並びに京都大学大学院医学研究科 乳腺外科 医員 前島佑里奈らの研究グループは、乳がんのリンパ節転移の過程で、抗腫瘍免疫の鍵となる CD169 陽性マクロファージが選択的に排除されることを明らかにしました。

乳がんは女性に最も多いがんであり、しばしばリンパ節に転移します。リンパ節転移は予後不良の指標となるため、乳がんがどのようにリンパ節内の免疫細胞から逃れるのかを理解することは重要です。本研究では、乳がん患者から採取した転移・非転移リンパ節のトランスクリプトーム解析および空間的トランスクリプトーム解析から、CD169 陽性マクロファージの減少が乳がん細胞のリンパ節転移と密接に関わることを発見しました。CD169 陽性マクロファージは、がん細胞の破片を貪食し、T 細胞に抗原提示をすることで抗腫瘍免疫を惹起する重要な免疫細胞ですが、転移リンパ節では著明に減少していました。また、58 名の乳がん患者の 474 リンパ節の検討により、この現象がすべての乳がんサブタイプに共通することを確認しました。

本研究成果は、乳がんのリンパ節転移における CD169 陽性マクロファージの重要性を示しており、新たな治療ターゲットとしての可能性を示唆し、乳がん治療の発展に寄与することが期待されます。

本成果は、2024 年 8 月 21 日に国際学術誌「*eBioMedicine*」誌にオンライン掲載されました。



研究の概要：リンパ節で CD169 陽性マクロファージが排除され、免疫監視機構が破綻する

1. 背景

乳がんは、世界中の女性の中で非常に多く見られる病気で、多くの女性の命を奪っています。日本において年間約 10 万人の方があらたに乳がんと診断され、約 1 万 5 千人が乳がんによって命を落としています。

乳がんで最初に転移する臓器は腋窩リンパ節です。リンパ節の転移個数は予後と相関することが示されており、リンパ節転移を制御することは乳がんの予後改善において極めて重要です。

免疫細胞が多数存在するリンパ節という臓器において、がん細胞がなぜ排除されず、転移が成立するのかということに着目しました。今までの報告では、転移リンパ節の中で制御性 T 細胞が多く存在し、抗腫瘍免疫が抑制されていることが報告されています。一方で、他の免疫細胞の影響は十分には解明されていませんでした。

がんによるリンパ球への影響は、大きく分けて 3 つあると考えられます。原発巣からのリンパ管を介した遠隔作用、転移リンパ節内におけるサイトカインやケモカインを介した近接的な作用、細胞の受容体を介した直接的な作用です。

今回、私たちは同一患者さんにおける転移リンパ節と非転移リンパ節を用いて、マルチトランスクリプトーム解析を行い、転移リンパ節における、がん細胞がリンパ球に及ぼす近接的および直接的な影響を解明することを目的としました。

2. 研究手法・成果

6 名の乳がん患者から採取した転移リンパ節と非転移リンパ節を用いて、同一患者間でリンパ球における RNA の発現の比較を行ったところ、転移リンパ節においてマクロファージ関連遺伝子の発現が低下していることがわかりました。その中でも、CD169 陽性マクロファージのマーカーである *SIGLEC1* という遺伝子発現の低下を認めました。CD169 陽性マクロファージは抗腫瘍免疫の初動を担う免疫細胞で、がん細胞の破片を貪食し、T 細胞に抗原提示をすることが知られています。

同じリンパ節のサンプルを用いた、空間トランスクリプトーム解析とイメージングマスサイトメトリー解析においても、転移リンパ節において CD169 陽性マクロファージが減少していることが示されました。一方で、他の主要な免疫細胞においては転移リンパ節と非転移リンパ節で明らかな差を認めませんでした。

さらに、58 名の乳がん患者の 474 リンパ節を用いて免疫染色による解析を行いました。転移リンパ節における CD169 陽性マクロファージの減少は、乳がんのすべてのサブタイプに共通してみられ、乳がんのステージと CD169 陽性マクロファージの減少は相関を示しました。

3. 波及効果、今後の予定

乳がんのリンパ節転移の有無はステージを規定する重要な予後因子であり、リンパ節における腫瘍微小環境の解明は乳がん領域の治療戦略に重要であるといえます。本研究により、転移リンパ節において CD169 マクロファージの減少を認め、免疫の初動が抑制されることにより抗腫瘍免疫が抑制されている可能性が示唆されました。

この研究成果は、乳がん治療における新しい治療法の開発や、再発を防ぐ手段の探求につながる可能性があります。しかし、CD169 マクロファージが転移したがん細胞にどのように抑制されるのか、メカニズムはまだ不明です。今後は、これらの疑問を解明するための研究を続けていきます。

<用語解説>

- 空間トランスクリプトーム解析：病理切片組織を用いて、細胞の位置情報を保ちながら、スポットごとの遺伝子発現を網羅的に解析する手法です。
- イメージングマスサイトメトリー：金属標識抗体を用いて組織中の蛋白を同定する手法です。標識した金属は質量分析によって同定されるため、同時に複数の蛋白発現の測定が可能です。単一細胞レベルでの蛋白発現をみることができます。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Intra-patient spatial comparison of non-metastatic and metastatic lymph nodes reveals a reduction in CD169+ macrophages within metastatic breast cancers（非転移リンパ節と転移リンパ節の患者内空間比較から）

著者：Yurina Maeshima, Tatsuki R. Kataoka, Aexis Vandenbon, Masahiro Hirata, Yasuhide Takeuchi, Yutaka Suzuki, Yukiko Fukui, Masahiro Kawashima, Masahiro Takada, Yumiko Ibi, Hironori Haga, Satoshi Morita, Masakazu Toi, Shinpei Kawaoka（責任著者）, Kosuke Kawaguchi（責任著者）

掲載誌：eBioMedicine DOI：10.1016/j.ebiom.2024.105271

<研究者のコメント>

本研究は、乳がんがいかにして免疫システムを回避し転移するかという重要な問いに新たな光を当てました。CD169 陽性マクロファージの選択的排除という発見は、乳がん転移のメカニズム解明に大きく貢献し、新たな治療戦略の開発につながる可能性を秘めています。この成果は、患者さんの予後改善という社会的要請に応えるものであり、がん免疫療法の進展にも寄与すると期待されます。今後は、このメカニズムをさらに解明し、CD169 陽性マクロファージを標的とした新規治療法の開発を目指します。私たちの研究が、乳がん患者さんの生存率向上と生活の質の改善に貢献できることを心から願っています。

<謝辞>

本研究は、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「JP21ck0106698」、日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究 B「JP20H03451」、新学術領域研究(研究領域提案型)「JP20H04842」、若手研究「JP19K16770」「JP21K15530」、先進ゲノム支援「JP22H04925」「JP16H06279」、科学技術振興機構創発的研究支援事業「JPMJFR2062」、等の支援を受けて遂行されました。