

報道関係者 各位

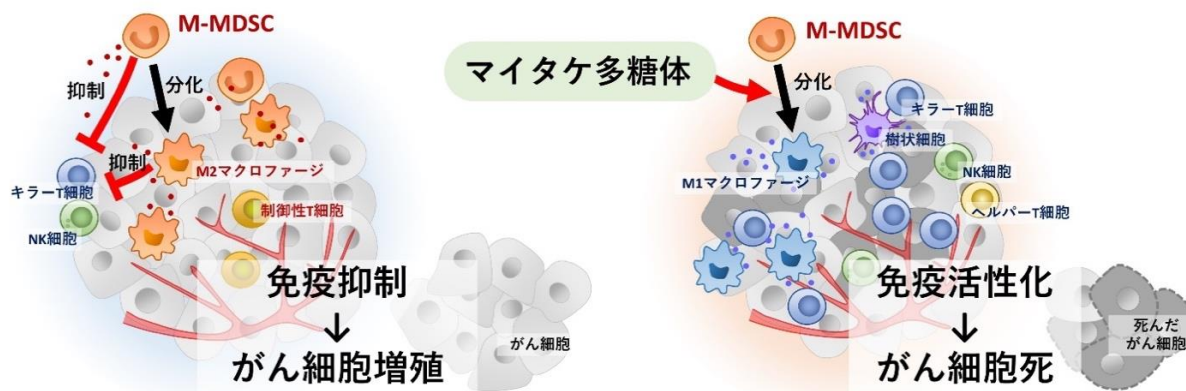
2023年2月21日

マイタケ多糖体は免疫抑制を解除してがんに立ち向かう
～新しいがん免疫治療の開発に向けて～

神戸薬科大学 微生物化学研究室の小西守周教授、中山喜明准教授、増田有紀講師、清水涼平特任助教は、株式会社雪国まいたけ(本社:新潟県南魚沼市、代表取締役社長:湯澤尚史)との共同研究で、食用キノコであるマイタケに含まれる多糖体が、単球系骨髄由来抑制細胞 (M-MDSC) *1 を免疫活性型 M1 マクロファージ*2 に変換することで、腫瘍組織の免疫抑制状態を解除し、がんの成長を抑制することを明らかにしました。

免疫システムは、がんを異物として認識し排除しようとしませんが、がん細胞自身は、免疫抑制細胞などを誘導してがん免疫応答*3 を抑制し、生存・増殖します。M-MDSC は、がん細胞により誘導される代表的な免疫抑制細胞であり、T 細胞の活性を抑制することで、がんの成長と悪性を誘導することが知られています。以前より、マイタケ多糖体はがん免疫活性化、抗がん作用を有することを報告してきましたが、本研究成果により、そのメカニズムの一端を明らかにできたものと考えています。

2023年1月26日に国際科学雑誌「Life Sciences」への掲載に先立ち Web 上で公開されました。



<研究に関する問い合わせ>

神戸薬科大学微生物化学研究室
教授 小西守周、講師 増田有紀
〒658-8558
神戸市東灘区本山北町4丁目19-1
TEL: 078-441-7567
FAX: 078-441-7567
E-mail: mkonishi@kobepharm-u.ac.jp
URL: <https://www.kobepharm-u.ac.jp/micro-s/>

<報道に関する問い合わせ>

神戸薬科大学企画・広報課
〒658-8558
神戸市東灘区本山北町4丁目19-1
TEL: 078-441-7505
FAX: 078-414-8081
E-mail: kikaku@kobepharm-u.ac.jp
URL: <https://www.kobepharm-u.ac.jp>



【研究の背景】

がん(悪性新生物)は、1981 年以降日本における全死因の第一位であり、その死亡者数は現在も増加し続けています。私たちの体に元々備わっている免疫システムは、がん細胞を異物として認識し排除しようとしませんが、がん細胞により形成される「がん微小環境」には、血管内皮細胞などの正常細胞やがんの排除に働く免疫エフェクター細胞とともに、がん細胞により誘導される免疫抑制細胞が存在し、がん細胞の生存・増殖に寄与することが知られています。このような免疫抑制細胞の代表的なものに、単球系骨髄由来抑制細胞 (M-MDSC)があります。M-MDSC は腫瘍組織中で主に免疫抑制型 M2 マクロファージ*4 へと分化しますが、M-MDSC や M2 マクロファージは、arginase-1 や免疫抑制サイトカインを産生し、T 細胞や NK 細胞などのがん免疫エフェクター細胞の機能を抑制します。以上の背景から、M-MDSC は、がん免疫療法において新たな治療標的として考えられています。

当研究室では、これまでに、食用キノコであるマイタケに含まれる多糖体 YM-2A ががん免疫応答を活性化し抗がん作用を示すこと、YM-2A はマクロファージや樹状細胞などの骨髄系細胞に直接作用することを報告してきました。本研究では同じく骨髄系細胞である M-MDSC のがん免疫における重要性に着目し、同細胞に対する YM-2A の効果について検証しました。

【研究の方法】

CT26 結腸がんモデルマウスに YM-2A (5 mg)をがん移植 7 日前から連日経口投与し、腫瘍の成長と、腫瘍部位に浸潤した免疫細胞(M-MDSC、マクロファージ、T 細胞、NK 細胞)の分布を調べました。次に、M-MDSC に対する YM-2A の直接的な作用を調べるために、YM-2A で刺激培養した M-MDSC について、マクロファージへの分化と T 細胞抑制機能を測定しました。さらに、YM-2A で刺激培養した M-MDSC をがん細胞と共にマウスに移植し、腫瘍の成長に及ぼす影響を検討しました。

【研究成果の概要】

マイタケ多糖体 YM-2A を担がんモデルマウスに経口投与すると、CT26 結腸がんの成長が対照群と比較して有意に抑制されました(図 1A)。この時の腫瘍部位の免疫細胞をフローサイトメトリーにより測定すると、YM-2A 投与群で M-MDSC が減少していることが分かりました(図 1B)。M-MDSC は腫瘍部位でマクロファージに分化することが知られているため、次にマクロファージについて調べました。一般的にマクロファージには免疫活性型 M1 マクロファージと免疫抑制型 M2 マクロファージに分類されます。YM-2A を投与すると、腫瘍部位における M1 マクロファージが有意に増加した(図 1B)ことから、YM-2A は M-MDSC から M1 マクロファージへの分化を誘導する可能性が示唆されました。さらに、YM-2A 投与により、腫瘍部位で T 細胞や NK 細胞などのがん免疫エフェクター細胞も増加することが分かりました(図 1B)。

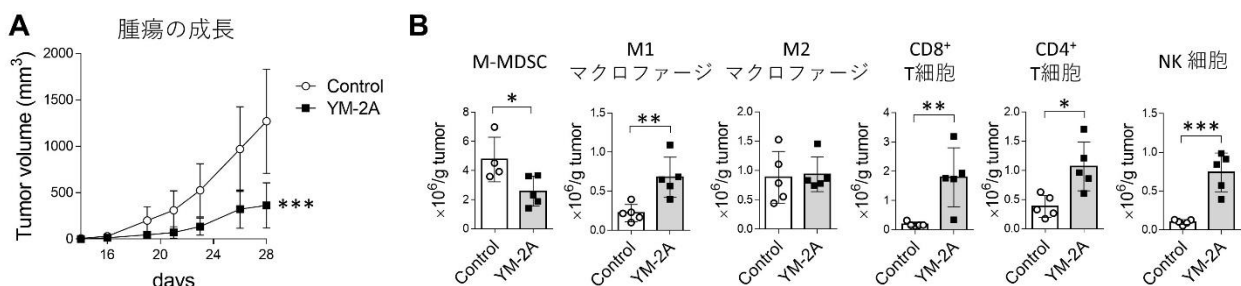


図1 マイタケ多糖体 YM-2A の経口投与による抗がん作用



A, CT26 がん細胞移植 7 日前から YM-2A (5 mg) を経口投与すると、腫瘍の成長が対照群 (control) と比べて抑制されました。B, 腫瘍 1 g あたりの各免疫細胞数を示します。YM-2A 投与により、腫瘍部位の M-MDSC が減少し M1 マクロファージ、CD8⁺ T 細胞(キラーT 細胞)、CD4⁺ T 細胞(ヘルパーT 細胞)、NK 細胞が増加した。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (統計学的に有意である)

続いて YM-2A が M-MDSC に直接作用し M1 マクロファージへの分化を促進する可能性を考え、担がんマウス脾臓から採取した M-MDSC に YM-2A を添加し刺激培養を行いました。その結果、M-MDSC に YM-2A 刺激を行うと、M-MDSC (Ly6C⁺F4/80⁻) が減少し M1 マクロファージ (Ly6C⁻F4/80⁺CD11c⁺CD206⁻)が増加すること(図 2A、2B)、さらには YM-2A 刺激により M-MDSC の有する T 細胞抑制能が劇的に軽減されることも明らかにしました。最後に、YM-2A 刺激をおこなった M-MDSC を CT26 がん細胞と一緒にマウスに接種すると、腫瘍部位への M1 マクロファージ、T 細胞、NK 細胞の浸潤が増加し、がんの成長が有意に抑制されました。以上の結果より、YM-2A は M-MDSC から M1 マクロファージへの分化を促進することで、腫瘍部位における免疫抑制状態を免疫活性状態へと転換すると考えられました。今回の研究は実験動物を用いた検討であり、必ずしもヒトでも同様の結果が得られるとは限りませんが、マイタケ多糖体 YM-2A によりがん免疫が活性化されるメカニズムの一端を明らかにできたものと考えています。

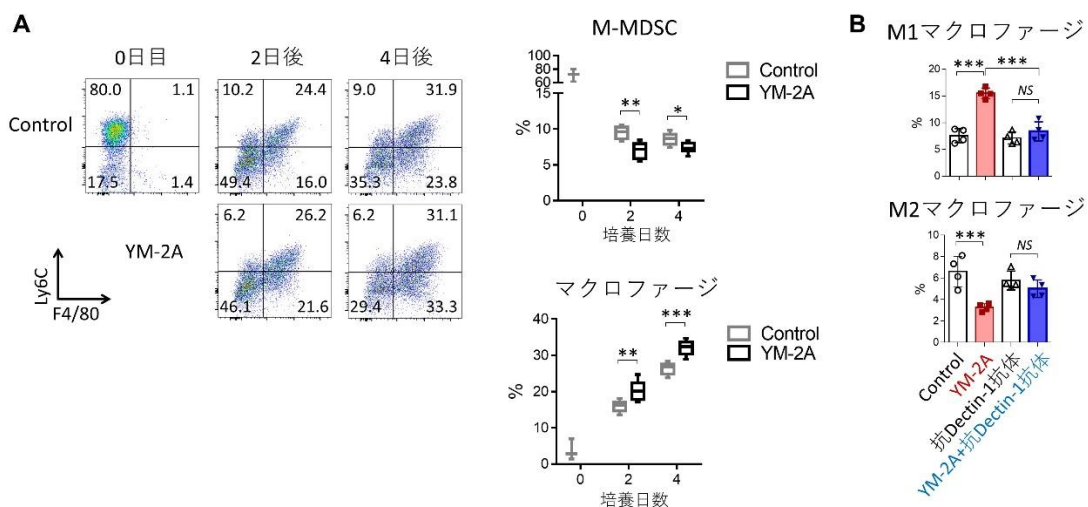


図 2 M-MDSC へのマイタケ多糖体 YM-2A の添加効果

A, 担がんマウス脾臓より単離した M-MDSC を、YM-2A (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 存在下または非存在下 (control) で培養しました。YM-2A 添加により、M-MDSC からマクロファージへの分化が促進しました。B, YM-2A 添加により、M1 マクロファージへの分化が増加した一方で M2 マクロファージへの分化は減少しました。パターン認識受容体の一種である Dectin-1 受容体を特異的抗体により中和すると、YM-2A の効果が失われたことから、YM-2A は dectin-1 依存的に M-MDSC に作用することがわかりました。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (統計学的に有意である)、NS $p \geq 0.05$ (統計学的に有意でない)



【用語説明】

*1 **M-MDSC**: 単球系骨髄由来抑制細胞といい、担がん時に増加して arginase-1 や免疫抑制サイトカイン TGF- β 、IL-10 を産生し、T 細胞や NK 細胞の機能と増殖を抑制します。骨髄由来の未分化な細胞でマクロファージへ分化することができます。がん患者において予後不良と相関していることが報告されています。

*2 **M1 マクロファージ**: 免疫活性型マクロファージであり、TNF- α 、IL-6、IL-12 などの炎症性サイトカインを産生し免疫応答を誘導します。

*3 **がん免疫応答**: がん細胞に対する免疫応答をがん免疫応答といいます。がん細胞は正常な細胞の DNA が変化してできた異常な細胞であり、免疫により「非自己」であると識別され排除されます。キラーT 細胞 (CD8⁺ T 細胞) やナチュラルキラー細胞 (NK 細胞) は、エフェクター細胞としてがん細胞を攻撃し細胞死へと誘導します。しかし、がん細胞は、このようながん免疫応答から逃れるため、M-MDSC を始めとした免疫抑制細胞を誘導し、エフェクター細胞の機能を抑制することが知られています。

*4 **M2 マクロファージ**: 免疫抑制型マクロファージであり、M-MDSC と同様の機構で免疫を抑制します。

【掲載論文】

雑誌名: *Life Sciences* (2023 年 1 月 26 日オンライン掲載)

論文名: Maitake α -glucan promotes differentiation of monocytic myeloid-derived suppressor cells into M1 macrophages

著者名: Yuki Masuda, Yoshiaki Nakayama, Ryohei Shimizu, Kenta Naito, Eri Miyamoto, Akihiro Tanaka, Morichika Konishi

DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121453.