

大腸がん形成の制御に関わる免疫機構とβ-グルカン受容体デクチン-1の影響について



薬学部 免疫学教室 教授 安達 禎之 (大学 33 回)

はじめに

腸管は常に病原体や食品に含まれる様々な物質に曝されており、これらの中にはがんを引き起こす物質も含まれておりますが、どのような物質がどのようなメカニズムでがんの発生を引き起こすのか、まだ十分には解っていません。きのこや酵母などに含まれるβ-グルカンには抗癌作用があるのではないかとされており、漢方薬や食品添加物として利用されてきました。一方、β-グルカンは病原性真菌（カンジダ菌）などの細胞壁の構成成分でもあります。デクチン-1とよばれる免疫細胞表面上のβ-グルカン受容体分子が腸内のカンジダ菌に反応して潰瘍性大腸炎の発症に関与することから、大腸におけるデクチン-1の役割を調べたところ、大腸がんの腫瘍形成機構に重要な役割を持っていることを明らかにしました。本稿では、そのメカニズムがどのような細胞や分子のネットワークによって誘導されるのか解説します。

デクチン-1 (Dectin-1) とは

デクチン-1 (Dectin-1、遺伝子名 *clec7a*) は、マクロファージや樹状細胞などの免疫細胞の表面に発現するC-型レクチンレセプタータンパク質であり、β-1,3-グルカン (β-グルカン) の受容体です。β-グルカンは真菌 (カビや酵母等) の主要な細胞壁成分であり、デクチン-1は真菌感染に対する宿主防御の第一線に立って皮膚、粘膜などにおいて感染防御因子として機能します。さらに最近の研究では、このレセプターがアレルギー性疾患、自己免疫疾患、

がん性疾患の発症にも関与するなど、負の側面も有することが明らかになっております。デクチン-1を介したシグナル伝達は、アレルギー反応時にケモカインや粘液を誘導することによって気道過敏症を悪化させることが報告されており、また、デクチン-1作動性リガンドである高分子β-グルカンを投与すると、自己免疫疾患モデルマウスにおいて関節炎、脊椎関節炎、大腸炎を誘発することが報告されています。デクチン-1による免疫細胞内のシグナル伝達は、デクチン-1のアンタゴニストリガンドである水溶性低分子β-グルカン (分子量 3,000 ~ 4,000) で抑制されことも分かっています。

腸内における真菌カンジダの影響

腸内真菌は正常な腸内細菌叢と共存しており、バランスの取れた状態で存在しています。腸内の主要な真菌としていくつかのカンジダ菌種が知られています。カンジダ・アルビカンス (*Candida albicans*) は、その中でも最もよく知られている腸内真菌で、通常、健康な人の腸内にも存在していますが、免疫機能の低下、抗生物質の使用、高糖質食品の摂取などの要因により、異常な増殖が引き起こされることがあります。その他、カンジダ・グラブラータ (*Candida glabrata*)、カンジダ・クルセイ (*Candida krusei*) などのカンジダ菌種も存在します。カンジダ菌の過剰な増殖は、カンジダ感染症や腸内環境 (腸内細菌叢など) のバランスの乱れを引き起こし、大腸や直腸などで腸炎を引き起こしたり、感染症のリスクが高まる可能性があります。

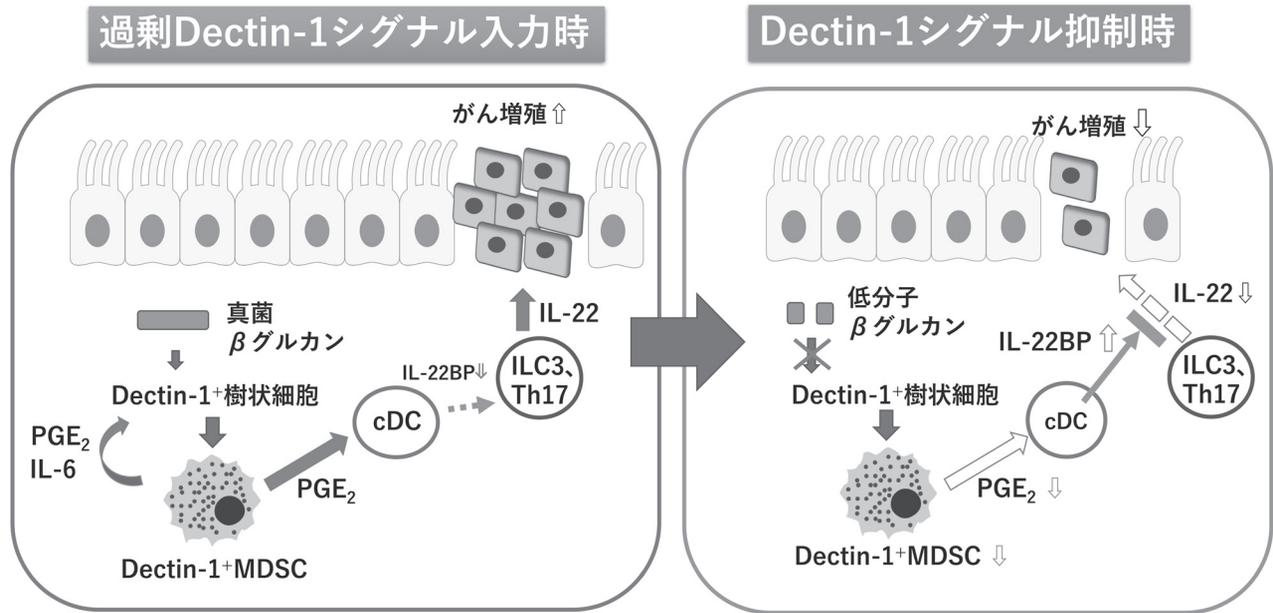


図1 大腸がん発生におけるβ-グルカンとデクチン-1 発現免疫細胞の影響

腫瘍形成における骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) の影響

骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) はがん細胞が分泌するサイトカインによって骨髄からがん微小環境に動員される細胞集団です。これらは白血球の主成分である好中球と単球・マクロファージがもつ細胞表面マーカーをもっていますが、がん微小環境にいる MDSC は強力な免疫抑制能を持っており、免疫抑制性のリンパ球細胞である制御性 T 細胞と同様に、がん細胞が免疫によって排除されるメカニズム (がん免疫反応) から腫瘍を守っています。MDSC はがん免疫に重要な樹状細胞を抑えたり、がん排除に関わる M1 マクロファージの働きを低下させたりします。腸管粘膜等に発生したがん微小環境の細胞塊を解析すると、これらの細胞はデクチン-1 陽性であり、大腸がんの悪性度 (ステージ) が II から IV に高まるにつれ、デクチン-1 の発現量も高まることが分かりました。

マクロファージ由来の PGE₂ と IL-22RA

大腸がん組織内に浸潤した細胞にデクチン-1 作動性リガンドの高分子 β-グルカンを作用させるとプロスタグランジン合成酵素 (PTGS2, PTGES) の発現が高まることが分かりました。プロスタグランジン合成酵素の

発現が高まった結果、誘導された PGE₂ は、悪性腫瘍細胞の増殖と生存を促進することがあります。PGE₂ が細胞周期の進行を制御する遺伝子の発現を調節し、細胞の増殖シグナルを活性化したり、免疫応答を抑制したりすることがあり、腫瘍細胞に対する免疫監視機構を低下させるなどの影響が推察されます。実際、樹状細胞 (cDC) を PGE₂ に曝すと、樹状細胞による IL-22BP (IL-22RA) 産生が低下する結果が得られています。IL-22BP は免疫細胞が IL-17 サイトカイン産生を起こすヘルパー T 細胞 (Th17) や 3 型自然リンパ球 (ILC3) から産生される IL-22 を制御する役割があります。ILC3 は、特に粘膜組織に存在し、IL-22 の主要な産生細胞とされています。ILC3 は、活性化されると IL-22 を産生し、その周囲の組織に IL-22 を放出します。IL-22 というサイトカインは、特定の状況下でがんの発生や進行を促進することが知られています。IL-22 産生の異常は、免疫関連疾患や炎症性疾患の発症に関与することが知られています。また、IL-22 の過剰な産生は、自己免疫疾患や慢性炎症疾患の病態形成に関連していると考えられています。一方、IL-22BP は IL-22 の活性を抑制するため、腸管組織における炎症や腫瘍形成をコントロールするために重要な分子と考え

られており、IL-22BP の発現や機能の変化が腫瘍形成に影響を与える可能性があります。

マウスの大腸腫瘍形成実験モデルにおける デクチン-1 および低分子 β -グルカンの影響

一般的な飼育環境で飼育した野生型マウスにアゾキシメタン (AOM) 投与後、デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 投与を繰り返し投与すると、マウスの体重減少が起こり、大腸の柔軟性を示す腸管長も短縮し、さらにポリープ形成が顕著に認められました。一方、デクチン-1 遺伝子欠損マウスはそれらの症状が軽度でした。また野生型マウスであっても無菌状態で同様な処置を行った場合、ほとんど悪化が見られず、微生物の存在が重要であることが分かりました。大腸組織の細胞を回収してみると、マクロファージ、樹状細胞、T細胞などが高いレベルで炎症性サイトカイン (IL-6、IL-1 β) を発現しておりましたが、デクチン-1 遺伝子欠損マウスではマクロファージの浸潤が減少しており、さらに、カンジダ菌由来の粒子状高分子 β -グルカンを作用させると野生型マウスの細胞はさらに高い炎症性サイトカイン産生を示し、その活性化デクチン-1 アンタゴニストの低分子 β -グルカンを併用すると、サイトカイン発現が低下する現象も観察されました。

マウス大腸組織内の細胞集団の解析

実験的に大腸腫瘍を形成させたマウスの腸管組織から回収した細胞の性状を single cell に分けて解析しました。その結果、野生型マウスの場合、骨髄由来抑制性細胞 (MDSC) の増加が見られ、ポリープ内の細胞では IL-22 やプロスタグランジン合成酵素、一酸化窒素合成酵素 (NOS2) の遺伝子発現が顕著に見られました。一方、デクチン-1 欠損マウスでは、IL-22 発現やプロスタグランジン合成酵素、NOS2 発現は低く、MDSC はわずかであることが明らかになりました。

以上のことから、マウスの大腸腫瘍形成において微生物の存在、MDSC の増加と炎症性サイトカインの過剰発現、真菌 β -グルカンが MDSC

の炎症性サイトカイン発現を高めることがわかり、デクチン-1 の発現及びそのシグナル伝達機構が重要であることが示されました (図 1)。

おわりに

大腸がんは世界で 3 番目に多い悪性腫瘍疾患であり、毎年 100 万人以上が新たに罹患し、50 万人が死亡しています。大腸がんの多くは高齢で発症し、食習慣が危険因子である可能性が示唆されています。腸管の腫瘍発生を制御する根本的なメカニズムは完全には解明されていませんでしたが、真菌に対する宿主防御や腸の免疫恒常性維持に関わる β -グルカンの受容体であるデクチン-1 が、腫瘍形成の制御にも関与しているのでは? との仮説のもとに、研究を進めた結果、病原性真菌の β -グルカンがデクチン-1 を介して MDSC を刺激し PGE2 産生を高めることで、IL-22RA2 の産生を抑制して大腸がんの発生に関わる新たな発症メカニズムが提唱されました。また、デクチン-1 アンタゴニストの低分子 β -グルカンが腫瘍形成の制御に関わることが明らかになりました。今後、腸管組織内のデクチン-1 シグナルの制御により大腸がん発生率を低下させることに繋がることを期待されます。低分子 β -グルカンを積極的に食事から摂取することで大腸がんの発生を抑制できるのか、更に検討を進めて行きたいと思います。

この研究は「Nature Communications」に Article として掲載され¹⁾、東京理科大学 生命医科学研究所 岩倉洋一郎教授と中国広東省中山大学の唐 策 (トウ・サク) 教授のグループによるものであり、我々免疫学教室はデクチン-1 の分子解析、カンジダ菌の β -グルカンや水溶性 β -グルカンの構造及び活性解析の面から本研究に参加させていただいています。本プロジェクトへの参加機会をいただいたことに深謝申し上げます。

参考文献

- 1) Nat Commun. 2023 Mar 17; 14(1): 1493