

## 転移性乳がんを標的とした新たな治療戦略の開発

The University of Queensland, Wolfram lab

三澤 知香

### 【研究背景】

世界的に乳がんは罹患率が高く、その中でも転移性乳がんは根治治療が困難であり、新たな治療法の開発が喫緊の課題である。ナチュラルキラー（NK）細胞は乳がん細胞のような循環腫瘍細胞を効率的に監視・殺傷するため、特に転移環境においてがん細胞の死を誘発する能力を有し、抗がん機能を強化したNK細胞を投与する免疫療法は特に効果的である。しかし、転移性乳がんにおいて現在利用可能なNK細胞を用いた免疫療法は、奏効率が低く、新たな戦略が必要である（Li *et al.*, *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 2021）。当研究室は乳がんの転移におけるNK細胞の役割を明らかにするため、NK細胞欠損マウスモデルにトリプルネガティブ乳がん細胞株を注射して肺転移を誘発したところ、NK細胞欠損マウスにおいて肺転移の顕著な亢進が示された。これらの結果から、NK細胞は乳がんの転移を抑制し、抗がん免疫機構において重要な役割を果たしていることが示唆された。しかし、これまでに乳がん細胞から分泌される細胞外小胞（Extracellular vesicle; EV）がNK細胞の機能を抑制し殺傷作用を阻害することが報告されているが（Hedlund *et al.*, *PLoS One*, 2011）、乳がん細胞由来EVとNK細胞間のクロストークのメカニズムはほとんど明らかにされておらず、EVによるNK細胞の抑制が乳がんの転移に与える影響も未解明なままである。抗腫瘍免疫におけるNK細胞の機能を十分に発揮させるためにはこの抑制メカニズムを明らかにし、阻害しなければならない。そこで我々は乳がん細胞が免疫を阻害するために活性化する主要な標的分子を特定することができれば、治療の効果を最大化することに繋がり、乳がんの免疫回避を克服する新しい戦略を開発することができるのではないかと考えた。我々はすでに脳転移乳がん細胞の由来EVが、あるグリコサミノグリカン（以後、Xとする）を多く含んでいることを見出しおり、乳がん細胞から分泌されるEVの糖鎖修飾の変化がNK細胞の機能の抑制に関わる可能性がある。本研究では、EVによるNK細胞の抑制機構を解明し、その機能解析を行うことでNK細胞抑制の制御の方策を得ることを目指す。

### 【経過・成果】

我々は、乳がん細胞由来のEV上のグリコサミノグリカンXがNK細胞の殺傷能力に影響するのかを調べるために、乳がん細胞由来EV及び、グリコサミノグリカンXの発現を抑制した乳がん細胞由来EVをヒトのドナーから回収したNK細胞に添加し、乳がん細胞に対するNK細胞の殺傷能力を測定したところ、X陽性EVはNK細胞の殺傷能力を著しく低下させることが明らかとなった（未発表）。つまり、Xの存在は、乳がん細胞に対するNK細胞の機能にとって有害である可能性が示唆された。さらにNK細胞における乳がん細胞由来EVの取り込み量の変化がNK細胞の機能に影響するのかを明らかにするため、X陽性EV及びX陰性EVをNK細胞に添加し、NK細胞における取り込み量の変化を調べた。その結果、X陰性EVの方がNK細胞に多く取り込まれた（未発表）。つまり、NK細胞に対するEV上のXの抑制効果は、NK細胞による取り込みの促進によるものではなく、EVとNK細胞の表面どうしのクロストークによって制御されている可能性がある。今後は、EVとNK細胞の表面どうしがどのようにクロストークを行い、NK細胞の殺傷能力に影響しているのかさらなる研究を行う予定である。

**【謝辞】**

私の勤務するオーストラリア、ブリスベンは物価が高騰していますが、アステラス病態代謝研究会様のご支援により経済的な不安を抱えることなく研究に取り込むことができました。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。誠にありがとうございました。