

平成 20 年 12 月 17 日
筑 波 大 学

発癌を抑制する免疫系受容体分子の発見

発表者 筑波大学 大学院人間総合科学研究科 教授 渋谷 彰
筑波大学 大学院人間総合科学研究科 准教授 渋谷 和子

このたび、筑波大学・大学院人間総合科学研究科の研究グループ（渋谷 彰教授、渋谷和子准教授）は、大阪大学との共同研究により、免疫系受容体分子である DNAM-1 が癌の発症を未然に阻止することを明らかにしました。

癌は生活環境中や飲食物などに含まれる化学発癌物質や放射線、ウイルスなど、様々な原因により引き起こされます。これらによって健康な人でも毎日 3,000 個に及ぶ癌細胞が体内で生じているとされていますが、体に備わった免疫力がこれらの癌細胞を殺し、癌の発症を未然に防いでいます。しかし、どのような仕組みで免疫が癌細胞を殺し、癌の発症を阻止しているかは、これまで謎でした。

研究グループはキラーT 細胞やナチュラルキラー細胞の免疫系受容体分子である DNAM-1 の遺伝子欠損マウスを作製しました。このマウスでは、野生型マウスでは癌にならない程度の少量の発癌物質でも、癌が高率に発症してくることを突き止めました。このことは、キラーT 細胞やナチュラルキラー細胞が DNAM-1 を介して癌の発症を未然に防いでいることを示しています。この研究成果は、癌の予防や治療に効果的な新しい免疫療法の開発につながることを期待されます。

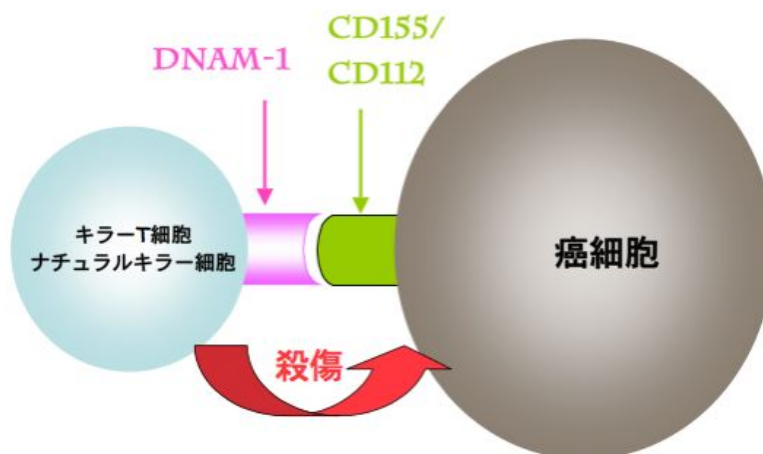
なお、これらの研究成果は、12 月 22 日付けで米科学誌ジャーナル・オブ・エクスペリメンタルメデシン (*Journal of Experimental Medicine* Dec 22, 2008) に掲載される予定です。

<研究の背景>

今から50年ほど前に、オーストラリアの免疫学研究者であるバーネット(1960年ノーベル医学生理学賞受賞)は、ヒトの体内では毎日3,000個におよぶ癌細胞が生じているが、免疫系によって癌の発症が抑制されているとの仮説を提唱しました。これは「癌免疫監視」と呼ばれていますが、その詳細なメカニズムについては不明でした。

当研究グループでは、世界に先駆けて、免疫系受容体分子であるDNAM-1(CD226)を発見しました。DNAM-1はキラーT細胞やナチュラルキラー細胞など、癌細胞に対する殺傷能力を持つキラー細胞上に発現しています。またDNAM-1が結合する分子がCD155とCD112の2つの分子であることを発見し、これらの分子が種々の癌細胞上に発現することを明らかにしてきました。研究グループはさらに、キラー細胞上のDNAM-1と癌細胞上のCD155またはCD112が結合すると、キラー細胞が活性化され、癌細胞に対する殺傷能力を獲得することを試験管内およびマウスの体内での実験でこれまで明らかにしてきました(図1)。

図1



<研究内容>

研究グループは、DNAM-1が癌の発症を未然に防いでいる可能性も考え、DNAM-1遺伝子欠損マウスを作製しました。そこで、繊維肉腫を作る化学発癌物質であるメチルコラントレンや、乳頭腫を作る化学発癌物質であるDMBAをDNAM-1遺伝子欠損マウスの皮下に接種したところ、野生型マウスに比較し、高率に癌が発症してくることを突き止めました(図2)。これらの結果から、DNAM-1が癌の発症を抑制していることが初めて明らかになりました。これは体内を循環し癌の発生を「監視」しているキラー細胞が、DNAM-1によって癌細胞をCD155やCD112を目印として見つけると活性化し、癌細胞が増殖する前に殺傷してしまうことによると考えられます。実際、DNAM-1遺伝子欠損マウスにできた繊維肉腫や乳頭腫では、CD155やCD112を多量に発現していることがわかりました。この結果は、50年前にバーネットが提唱した「癌免疫監視」説のメカニズムを分子レベルで証明したことになります。これらの研究成果は、癌の治療ばかりでなく、癌に罹りにくい体質に改善する抗体医薬や低分子量薬剤の開発につながる可能性があります。

図 2

