

腫瘍微小環境におけるマクロファージの役割 –病理学から見たがん治療へのアプローチ–

熊本大学大学院 生命科学研究部 細胞病理学分野

竹屋 元裕



マクロファージは白血球の一種で、生体内をアメーバの様に動き回り、死細胞や変性物質を処理したり、細菌などの体外からの異物を貪食処理して、生体の恒常性維持に貢献しています。さらに、免疫担当細胞として種々の生理活性物質を産生し、多くの炎症性疾患、動脈硬化、肥満、がんなどの様々な疾患の病態形成に深く関わっています。私たちは、マクロファージに特異的に発現するスカベンジャー受容体の解析を通して、生体内におけるマクロファージの役割を研究しています。本稿では、がんの増殖に対するマクロファージの役割についてご紹介します。

● マクロファージはがんの微小環境形成に参画し、がんの増殖を促進している

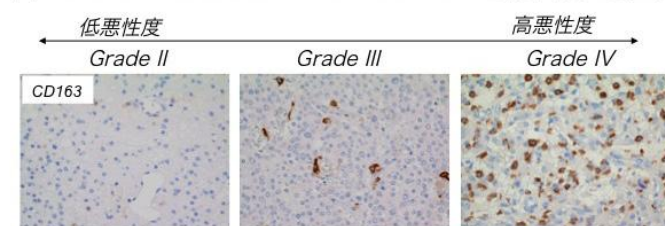
がんの増殖には、がん細胞を取り巻く腫瘍微小環境が大きな影響を及ぼしています。マクロファージは線維芽細胞や血管内皮細胞などとともに、がんの微小環境を形成する重要な細胞です。種々のヒトがん組織について、マクロファージに対する抗体で免疫染色すると、驚くほど多数のマクロファージががん細胞周囲に存在しています。このようなマクロファージは腫瘍随伴マクロファージ (Tumor-associated macrophage: TAM) とよばれ、乳がん、子宮内膜がん、食道がん、肝細胞がん、悪性リンパ腫などの多くのヒトの腫瘍においてがん細胞の増殖を促進する作用があることがわかってきました。

● TAMはM2型マクロファージの性格を有し多様な機能を発揮して、がん細胞をサポートしている

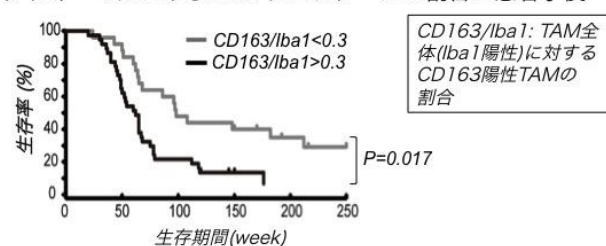
グリオーマ、肝内胆管がん、腎細胞がんなどのヒトのがん組織について、マクロファージに特異的に発現されるヘモグロビンスカベンジャー受容体 (CD163) やクラスAスカベンジャー受容体 (CD204) に対する抗体で免疫染色を行うと、マクロファージの浸潤密度が高い症例ほど悪性度が

高く、患者さんの予後が悪いことがわかりました(図1)。マクロファージは、活性化の様式から大別して、M1型とM2型に分けられますが、CD163やCD204はM2型マクロファージで発現が増強する分子で、多くのTAMはM2型への活性化を受けていると考えられます。さらに、M1マクロファージに比べて、M2型マクロファージはIL-10, TGF- β , Prostaglandin E2などの抗炎症性因子の産生や制御性T細胞の浸潤を促すことで抗腫瘍免疫を抑制したり、種々の血管新生因子の産生によって新生血管を誘導することで、がん細胞の増殖に都合の良い微小環境を提供していることがわかりました。

図1 グリオーマにおけるM2マクロファージの浸潤密度と悪性度



グリオーマにおけるM2マクロファージの割合と患者予後

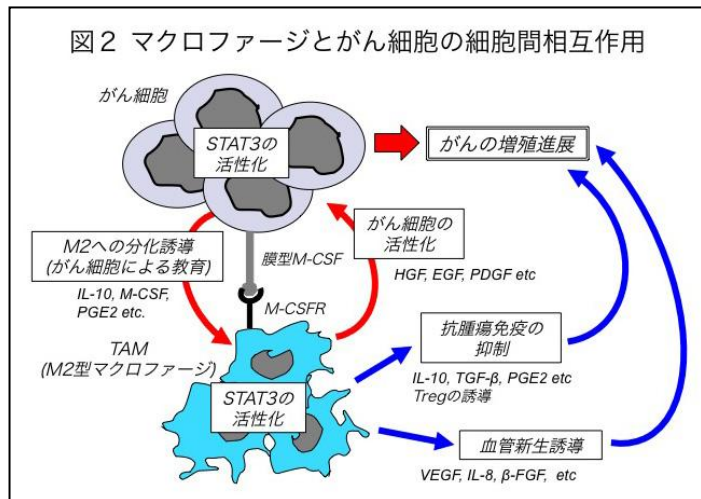


CD163/Iba1: TAM全体 (Iba1陽性) に対する CD163陽性 TAMの割合

● マクロファージとがん細胞の親密な関係

がん組織では、TAM とがん細胞は近接したり隣りあわせに密着しており、両者には密接な細胞間相互作用が存在すると思われます。この相互作用には膜型 M-CSF と M-CSF 受容体が重要な役割を果たします。マクロファージとがん細胞を一緒に培養すると、がん細胞によって分泌される IL-6, M-CSF, Prostaglandin E2 などによってマクロファージが活性化を受け、M2 型へと分化することがわかりました。つまりがん細胞が自分自身に都合の良いようにマクロファージを教育しているのです。一方、M2 型に分化したマクロファージからは、VEGF, IL-8, bFGF, HGF, EGF, PDGF などの血管新生因子や細胞増殖因子が産生され、がん細胞の増殖に好都合な環境が形成さ

れます。事実、M1 型と M2 型マクロファージのそれぞれとがん細胞を共培養すると M2 型の方がより強い腫瘍細胞増殖効果を示しました。さらに TAM とがん細胞の相互作用に重要な役割を果たす転写因子として signal transducer and activator of transcription 3 (Stat3) に注目して検討を加えると、マクロファージと腫瘍細胞を共培養することによって、両方の細胞の Stat3 の活性化が観察されました。Stat3 の活性化によって、マクロファージにおいては M2 型への分化が促進され、がん細胞においては増殖が促進されるものと考えられました (図 2)。



● マクロファージの活性化制御に基づく新しいがん治療法の開発

抗腫瘍療法には、腫瘍細胞に直接的に作用するものと、抗腫瘍免疫の賦活や腫瘍微小環境の改変などの間接的な腫瘍抑制効果を狙ったものがあります。M2 型の TAM は細胞増殖因子の産生、新生血管の誘導、抗腫瘍免疫の抑制などを介して、腫瘍増殖に促進的に作用していると考えられますので、マクロファージの M2 活性化を抑制することにより、間接的に腫瘍増殖を抑制する効果が期待されます。私たちは、マクロファージの M1/M2 への分化を解析するスクリーニング系を立ち上げ、天然化合物のライブラリーを用いて M2 への分化を制御する化合物として、corosolic acid など数種類を同定しています。Corosolic acid は培養系においてマクロファージの M2 活性化を強く抑制することがわかり、担がんマウスへの投与によって、腫瘍サイズの縮小や肺転移の抑制効果がみられ、この様な化合物によってマクロファージの活性化を制御する手法が、新しい抗腫瘍療法として有望なことがわかりました。

● これから

病理学では、顕微鏡標本から様々な情報を得て、実際の臨床現場に還元しています。そのなかで、大きな役割を果たしているのが、病気の最終診断となる病理診断です。加えて、顕微鏡標本からは、病気の本態に迫る様々な情報を得ることが出来ます。今回、ご紹介した TAM も顕微鏡標本を丹念に観察することから、新しい役割が分かってきた細胞です。がんの微小環境をマクロファージ (TAM) の活性化を制御することで、がん治療に貢献出来る時代も近いものと思われます。