



ナチュラルキラーT (NKT) 細胞を活性化する自己抗原を同定 -新たながん免疫療法への応用に期待-

【研究成果のポイント】

- ◆ がん細胞を排除する性質をもつ NKT 細胞^{※1} を活性化する自己抗原^{※2} を同定。
- ◆ 以前より、NKT 細胞を活性化することが知られていた海洋生物由来の α -ガラクトシルセラミド^{※3} が我々哺乳動物にも自己抗原として存在することを明らかに。
- ◆ ある種のがん細胞は、体内に存在している α -ガラクトシルセラミドを取り込んで、NKT 細胞に排除されていることを発見。
- ◆ がん細胞における α -ガラクトシルセラミドの取り込み効率を向上させることで、新たな免疫療法の開発が期待される。

❖ 概要

大阪大学大学院医学系研究科 細野裕貴特任助教(常勤)(研究当時:大阪大学微生物病研究所 博士課程大学院生)、大阪大学微生物病研究所 山崎晶教授(免疫学フロンティア研究センター、感染症総合教育拠点、ワクチン開発拠点先端モダリティ・DDS 研究センター兼務)、和泉自泰准教授(九州大学生体防御医学研究所 附属高深度オミクスサイエンスセンター)らの研究グループは、ナチュラルキラーT(NKT)細胞が認識する自己抗原を同定しました。

NKT 細胞は、ナチュラルキラー細胞と T 細胞の性質を併せ持つ免疫細胞です。がん細胞を排除する性質があることから、がん治療を目指した臨床試験が行われています。NKT 細胞を活性化させる抗原は長らく不明でしたが、海洋生物から検出された α -ガラクトシルセラミド(α -GalCer)が強力な抗原として発見されました。しかし、我々哺乳動物の体内には α -GalCer が存在していないと長らく考えられていたため、NKT 細胞が生体内でどのような抗原を認識して分化・活性化しているか不明でした。

今回研究グループは、 α -GalCer が生体内に存在しており、ある種のがん細胞はこの α -GalCer を取り込んで提示することで、NKT 細胞に効率的に排除されることを明らかにしました(図1)。生体にすでに

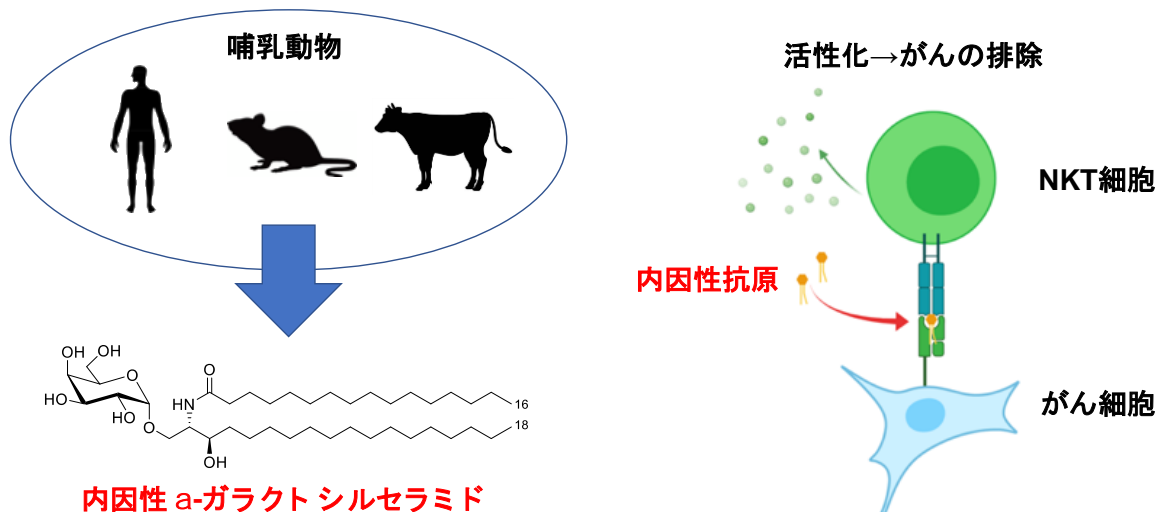


図 1: NKT 細胞の内因性抗原 α -ガラクトシルセラミドを同定



備わっている、「がんを排除する機構」を効率化させるという、新しい予防法や治療法の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、米国科学誌「Journal of Experimental Medicine」に、12月21日(日本時間)に公開されました。

❖ 研究の背景

NKT細胞は自然免疫型T細胞の一つで、CD1d分子に提示された糖脂質をインバリアントT細胞受容体で認識します。NKT細胞は活性化することで迅速に多様なサイトカインを産生し、免疫系を制御します。

これまでに、海洋生物の海綿から発見された α -GalCerや、病原体中に存在する α 結合を有する糖脂質がNKT細胞の外因性抗原として知られていましたが、哺乳動物由来の内因性抗原はまだ十分に解明されてはいませんでした。哺乳動物は β 結合を有するスフィンゴ糖脂質を合成しますが、それらはNKT細胞の抗原とはならないことが知られていました。ところが近年、哺乳動物中にも自身では合成できないはずの α -GalCerがNKT細胞の内因性抗原として存在しているのではないかと考えられるようになりました。ただ、その存在量は極微量であることが推定され、精確な同定はできていませんでした。

❖ 研究の内容

研究グループは、CD1d分子を発現させた皮膚がん由来のB16F10細胞がNKT細胞を活性化させることを見出し、抗原探索をする中で血清中に存在している抗原がCD1d分子に提示されていることが明らかになりました。この細胞はマウスのがん移植実験においても、効率よく排除されることが分かりました。液体クロマトグラフィーによる分取とNKTレポーター細胞を用いたスクリーニングによって、血清中の活性成分はヘキサシルセラミドという糖脂質であることが想定されました(図2)。

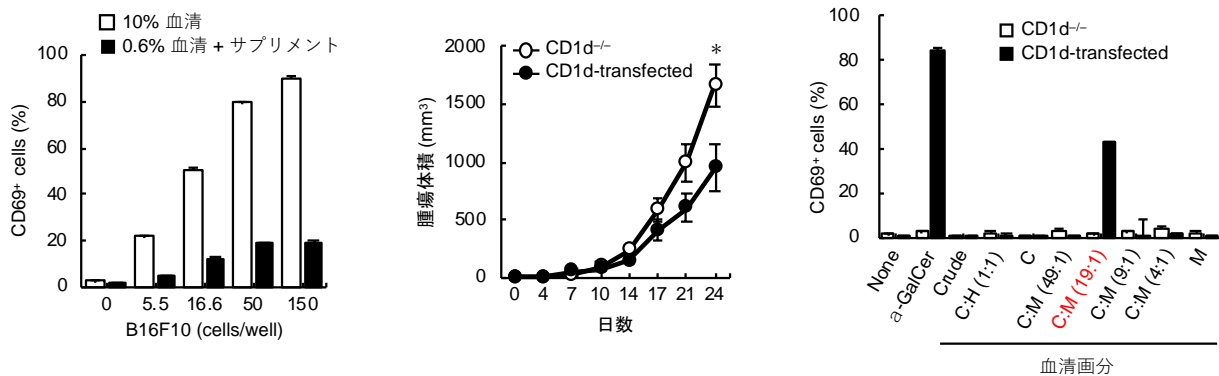


図2: 血清中のヘキサシルセラミド抗原を利用し、がん細胞がiNKT細胞を活性化させた

哺乳動物自身が合成する β -GalCer、 β -グルコシルセラミド(GlcCer)は抗原にならないことから、活性成分は α 結合を有するヘキサシルセラミドであると考えられましたが、これを明らかにするためには、4つの異性体(α -GalCer、 β -GalCer、 α -GlcCer、 β -GlcCer)を分離し極微量な分子を検出できる高精度な技術が必要でした。そこで、高精度の分離能を有する超臨界流体クロマトグラフィー^{※4}(Supercritical fluid chromatography, SFC)を用いて、使用するカラムのスクリーニングを行い、4つの異性体の分離に成功しました(図3)。

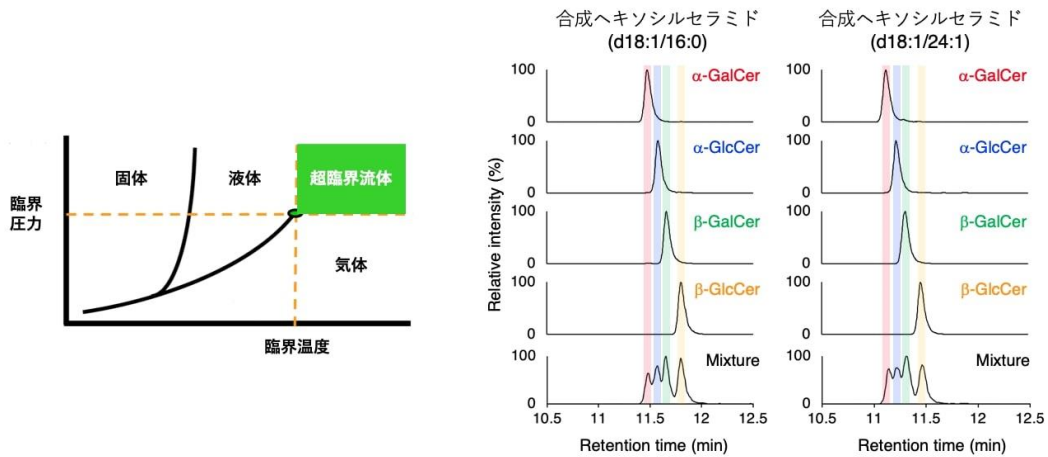


図 3: 超臨界流体クロマトグラフィーによって、4 つの異性体の分離に成功した

SFC による分取、高分解能タンデム質量分析、鋭敏な NKT レポーター細胞アッセイを組み合わせることで血清の活性成分を解析し、 α -GalCer (d18:0/16:0) の精確な検出に成功しました (図 4)。

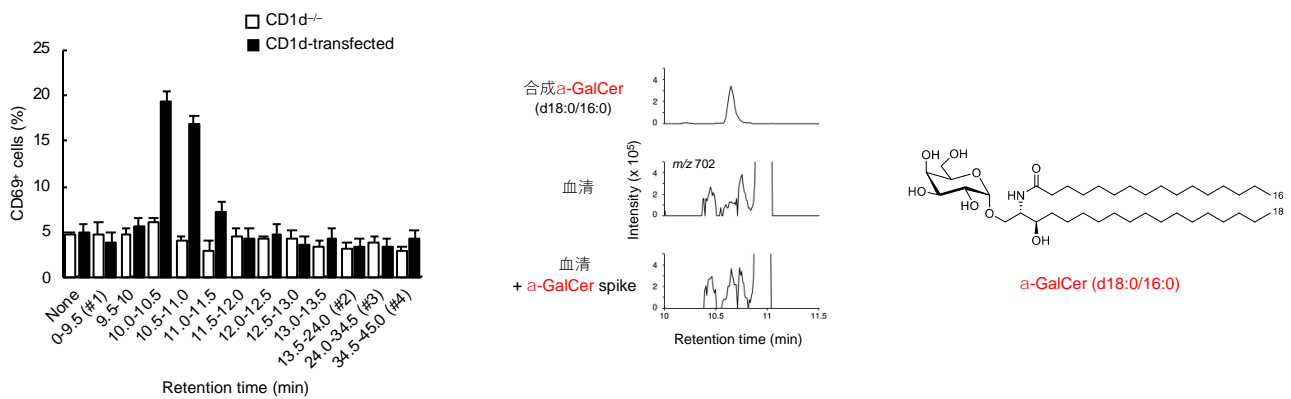


図 4: 血清中から α -GalCer (d18:0/16:0) を検出した

NKT 細胞は肝臓に多く存在していることから、次に胆汁の活性成分を解析したところ、多くの分子種の α -GalCer が存在していることが判明しました。さらに脾臓・胸腺といったリンパ組織にも α -GalCer が存在していることが判明しました (図 5)。これらの結果から、 α -GalCer が NKT 細胞の内因性抗原として哺乳動物中に存在していることが明らかとなりました。

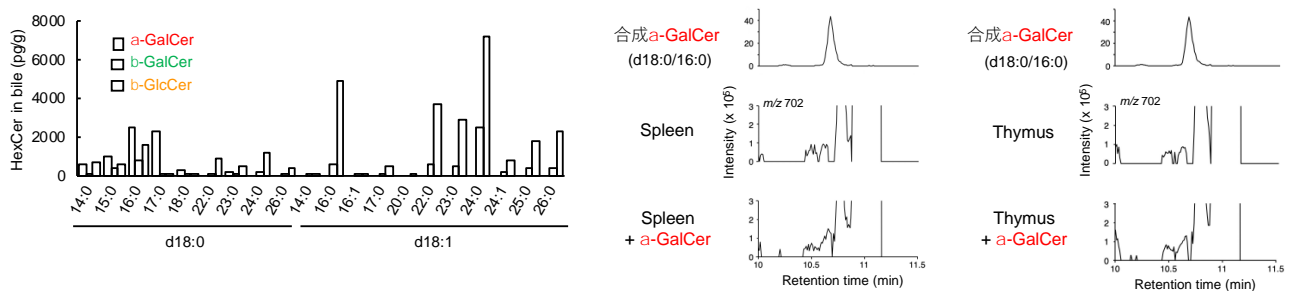


図 5: 胆汁、リンパ組織中からも α -GalCer を検出した

❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

ある種のがん細胞は周囲に存在する生体由来の抗原を効率よく取り込み、NKT 細胞に排除されるとい
う新しい免疫機構を発見しました。しかし、がんの種類によってその効率は異なり、今後この違いを決める
要因が明らかになれば、新しいがん免疫療法への応用が期待されます。

本研究により生体内に α -GalCer が存在することは分かりましたが、 α -GalCer の合成経路は見つ
かっていないことから、この起源は未だ不明であり、今後の研究が期待されます。

NKT細胞は肝臓に多く存在することが知られていますが、その理由はまだ分かっていません。本研究に
より α -GalCer が肝臓で作られる胆汁に多く含まれることが判明し、今後 NKT 細胞の局在を決定する
機構の解明へ繋がることを期待されます。

❖ 特記事項

本研究成果は、2024年 12 月 21 日(日本時間)に米国科学誌「Journal of Experimental
Medicine」(オンライン)に掲載されます。

タイトル: “Identification of alpha-galactosylceramide as an endogenous mammalian
antigen for iNKT cells”

著者名: Yuki Hosono, Noriyuki Tomiyasu, Hayato Kasai, Eri Ishikawa, Masatomo
Takahashi, Akihiro Imamura, Hideharu Ishida, Federica Compostella, Hiroshi Kida,
Atsushi Kumanogoh, Takeshi Bamba, Yoshihiro Izumi and Sho Yamasaki

DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20240728>

本研究は、科学研究費補助金研究 学術変革領域研究(A)(JP22H05183)、日本医療研究開発機構
革新的先端研究開発支援事業(AMED-CREST)(JP21gm0910010)、ワクチン開発のための世界ト
ップレベル研究開発拠点群大阪大学シナジーキャンパス(大阪大学ワクチン開発拠点)
(JP243fa727001)などの支援を受け、九州大学、岐阜大学、ミラノ大学の共同研究チームによって実
施されました。

❖ 用語説明

※1 NKT 細胞

ナチュラルキラー細胞と T 細胞の特徴を有する免疫細胞。一般的な T 細胞と異なり、T 細胞抗原レ
セプターの多様性が乏しいことから、invariant NKT 細胞と呼ばれる。CD1d 分子に提示された
糖脂質を認識することで活性化する。多様な疾患・病態に関与していることが報告されているが、生
体内での分化・維持機構についてはまだ不明な点が多い。

※2 自己抗原

生体内に存在する「自分自身の成分」で、免疫システムが通常は敵とみなさず、攻撃しないタンパク
質、脂質、代謝物など。一方、自己免疫疾患では、免疫システムがこれを誤って敵と認識し、攻撃して
しまう。

ここでは NKT 細胞を活性化する内因性分子。

※3 α -ガラクトシルセラミド

セラミドのスフィンゴイド塩基末端にガラクトースが α 結合した構造をしており、海洋生物の海綿か
ら発見された。NKT 細胞の強力な抗原として知られている。担癌マウスに投与すると腫瘍縮小効果
が得られることから、癌免疫療法への利用研究が進められている。



※4 超臨界流体クロマトグラフィー

物質は「固体、液体、気体」のいずれかの状態として存在しているが、臨界点以上の温度・圧力状況下になると、液体ではない気体のような「超臨界状態」となり、そのような物質を「超臨界流体」と呼ぶ。超臨界流体の中でも超臨界流体二酸化炭素は、臨界温度(31.1℃)と臨界圧力(7.38 MPa)が比較的 low、ヘキサン程度の極性を持つことから、脂質の抽出・分離プロセスに利用されている。

❖ SDGs目標



❖ 参考 URL

山崎晶教授 <https://rd.iai.osaka-u.ac.jp/ja/646efd2da801b3b3.html>

❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関するお問い合わせ>

大阪大学微生物病研究所 教授 山崎 晶(やまさき しょう)

TEL:06-6879-8306 FAX:06-6879-8308

E-mail:yamasaki@biken.osaka-u.ac.jp

<広報に関するお問い合わせ>

大阪大学微生物病研究所 企画広報推進室

TEL:06-6879-8357 FAX:06-6879-8360

Email:biken-pr@biken.osaka-u.ac.jp

九州大学 広報課

TEL:092-802-2130 FAX:092-802-2139

Email:koho@jimu.kyushu-u.ac.jp