

【海外文献紹介】

Tumour-infiltrating Gr-1⁺ myeloid cells antagonize senescence in cancer.

Di Mitri D, Toso A and Chen JJ *et al.*

Nature 515, 134-137 (06 November 2014) doi: 10.1038/nature13638

近藤 嘉高

東邦大学・理学部・生物分子科学科

細胞老化は、さまざまな *in vivo* のがんモデルにおいて、腫瘍の発生および進行に対抗する細胞増殖の安定的な停止である。最近の研究から、細胞老化の制御における、獲得免疫および自然免疫の予期せぬ役割が明らかになってきた。すなわち、免疫細胞は、腫瘍から老化細胞を除去、あるいは炎症促進性サイトカインを分泌してがん細胞を老化させることができる。しかし、腫瘍に浸潤する免疫細胞が生体内において細胞老化を妨げるかどうかは、分かっていなかった。本稿では、腫瘍に浸潤する Gr-1⁺ 骨髄系細胞は、がんにおける細胞老化に拮抗することを報告した標題の論文を紹介したい。

著者らは以前、がん抑制遺伝子である Pten を前立腺上皮細胞において特異的に欠損させたマウス (*Pten*^{pc/-}) は、細胞老化して腫瘍の進行が抑えられた前立腺の良性腫瘍を形成するが、腫瘍は徐々に成長し、より悪性度が高く浸潤性の腫瘍に変化することを報告した。実際、*Pten*^{pc/-} 腫瘍は、細胞老化の開始時点において、p16^{INK4A} (CDKN2A) および pHP1 γ (CBX3)、senescence-associated β -galactosidase (SA- β -gal) を発現する老化細胞に加えて、Ki-67 陽性の増殖細胞が局在していた。この知見は、腫瘍形成の初期から、一部の増殖する腫瘍細胞は、老化を免れていることを示唆している。著者らは、老化した腫瘍細胞と免疫細胞の相互作用を考え、*Pten*^{pc/-} 腫瘍は、非細胞自律的に老化を逃れ、腫瘍の微小環境において老化を妨げる因子が産生されるのではないかと仮説を立てた。

初めに、細胞老化の開始時点における *Pten*^{pc/-} 腫瘍の免疫細胞を調べた結果、CD45⁺CD11b⁺ Gr-1⁺ 骨髄系細胞 (以下 Gr-1⁺ 細胞) が大量に浸潤していることが分かっ

た。そこで、前立腺における Gr-1⁺ 細胞の局在を調べるため、ヒトユビキチン C プロモーター制御下に緑色蛍光タンパク質 (GFP) を発現させたマウスから骨髄前駆細胞を単離 (T 細胞、NK 細胞、B 細胞は除去) し、放射線照射して骨髄細胞を死滅させた *Pten*^{pc/-} マウスに移植した。免疫蛍光染色の結果、GFP⁺ 細胞は、間質および前立腺に存在しており、大部分の細胞は、Ki-67⁺ 上皮細胞から 100 μ m 以内に分布していた。GFP⁺ 細胞の多くは、骨髄細胞分化抗原 Gr-1 を発現していた。また、Gr-1⁺ 細胞から分泌される因子は、*Pten* 欠損に誘導される細胞老化に対抗するかどうかを調べるため、*Pten*^{pc/-} マウスから単離したマウス胎仔由来線維芽細胞 (MEFs) を Gr-1⁺ 細胞の培養上清を含む培地で培養した。*Pten*^{pc/-} MEFs は、細胞老化が完全に抑制された。これらの結果から、Gr-1⁺ 細胞は、パラクリンによって細胞老化を妨げることが証明された。

次に、著者らは、Gr-1⁺ 細胞の抗老化作用を担う分泌因子を同定するため、免疫除去の前後における *Pten*^{pc/-} 腫瘍のサイトカインプロファイルを比較し、免疫除去によりインターロイキン 1 受容体アンタゴニスト (IL-1RA) が顕著に減少することを見出した。また、遺伝子発現解析および定量的リアルタイム PCR、免疫蛍光染色により、Gr-1⁺ 細胞は *Pten*^{pc/-} 腫瘍における IL-1RA の主要な産生部位であることが分かった。IL-1RA は、IL-1 受容体のアンタゴニストであり、IL-1 α を介するシグナルを阻害することにより、*in vitro* においてがん遺伝子に誘導される細胞老化を抑制することが報告されている。そこで、*Pten* 欠損による細胞老化における IL-1 α を介するシグナルの役割を確かめるため、*Pten*^{pc/-} MEFs を IL-1RA 存在下で培養した。IL-1RA 処理は、*Pten*^{pc/-} MEFs における SA- β -gal 染色およびがん抑制遺伝子 p53 のタンパク質量を減少させた。さらに、*Il1ra* ノックアウトマウス由来の Gr-1⁺ 骨髄系細胞の培養上清を用いて、*Pten*^{pc/-} MEFs を培養した結果、*Pten* 欠損による細胞老化の抑制は起きなかった。次に、著者らは、*Il1ra*^{-/-} マウスから骨髄前駆細胞を単離し、放射線照射して骨髄細胞を死滅させた *Pten*^{pc/-} マウスに移植

連絡先：〒 274-8510

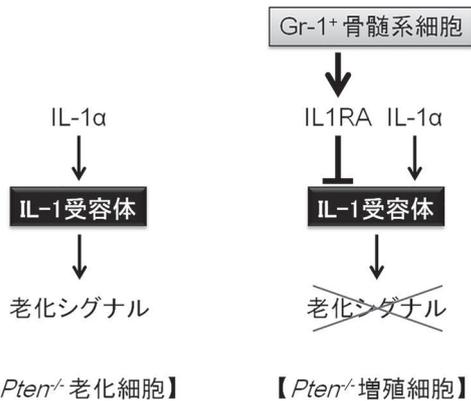
千葉県船橋市三山 2-2-1

TEL : 047-472-1677

FAX : 047-472-7696

E-mail : yoshitaka.kondo@sci.toho-u.ac.jp

した ($Pten^{pc/-}Il1ra^{-/-}$ マウス)。 $Pten^{pc/-}Il1ra^{-/-}$ マウスは、 $Pten^{pc/-}Il1ra^{+/+}$ マウスと比べて Gr-1⁺ 細胞の浸潤に差は認められなかったが、前立腺上皮内腫瘍が影響を及ぼす腺構造はほとんど正常であった。これに関連して、細胞増殖の低下および細胞老化の増加、IL-1 α を介するシグナルの標的遺伝子群の活性化が認められた。これらの結果から、Gr-1⁺ 骨髄系細胞は、*in vivo* において、IL-1 α を介するシグナルを IL-1RA によりパラクリンに阻害することで、細胞老化に拮抗することを示している (図)。



【 $Pten^{-/-}$ 老化細胞】

【 $Pten^{-/-}$ 増殖細胞】

図 腫瘍に浸潤した Gr-1⁺ 骨髄系細胞によるインターロイキン 1 受容体アンタゴニスト (IL-1RA) を介した細胞老化の抑制

ケモカイン CXCL1 および CXCL2 は、CXC ケモカイン受容体 2 (CXCR2) を介して Gr-1⁺ 骨髄系細胞を動員することが知られている。著者らは、がんの化学療法の観点から、抗悪性腫瘍薬ドセタキセルと CXCR2 アンタゴニストの相乗効果を検討した。CXCR2 アンタゴニストとドセタキセルを投与した $Pten^{pc/-}$ マウスは、腫瘍に浸潤した Gr-1⁺ 骨髄系細胞の割合が低下し、顕著な抗腫瘍効果が認められた。その際、IL-1RA レベルの減少および細胞老化の促進、細胞増殖の減少が確認された。また、ヒトの前立腺がん組織においても、骨髄系細胞は、がんの細胞老化を抑制し、腫瘍形成を促進している可能性が示された。

これらの結果から、自然免疫による非細胞自律的な新規のネットワークが存在し、細胞老化の回避および化学療法抵抗性を制御していることが示された。このネットワークを標的とした新たながん治療が期待される。今後、がん研究のみならず、基礎老化学の観点から、自然免疫と老化の研究が益々発展することを期待したい。