

ナチュラルキラー（NK）細胞による転移がん細胞殺傷の可視化

—NK細胞とがん細胞の肺毛細血管上での戦いを実況中継する—

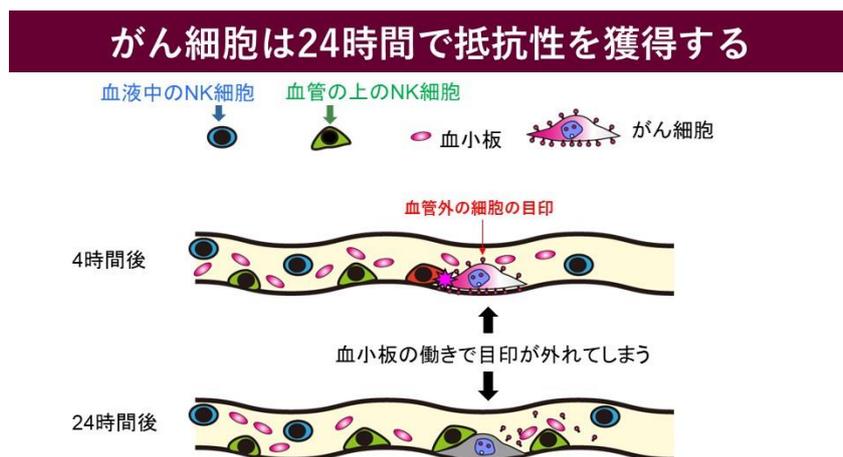
概要

がんで患者が亡くなる原因の9割は原発巣ではなく転移したがんの影響です。そしてがんの転移が最も多く起きる臓器は肺です。ですから、がんの肺転移を抑制することができればがん患者の予後は大幅に改善すると期待できます。がん患者の血中にはきわめて早期から多数のがん細胞が循環していることが近年明らかにされてきました。それにも関わらず転移巣がなかなか形成されないのは、肺においてナチュラルキラー（NK）細胞ががん細胞を効率よく殺傷しているからです。しかし、NK細胞が肺でどのようにがん細胞を排除しているのか、顕微鏡レベルで観察した研究はありませんでした。

京都大学大学院生命科学研究所の松田道行教授、同研究員一瀬大志博士らの研究グループは高感度発光イメージングと二光子顕微鏡とを駆使して、NK細胞とがん細胞が肺の血管の中で決闘をしている様子を明らかにしました。その結果、肺に到着したがん細胞とNK細胞は決闘を繰り返し、24時間以内に99%のがん細胞は排除されます。しかし、この生き延びた1%のがん細胞は24時間の間にNK細胞から逃れる手段を確立してしまうことも同時にわかりました。

本成果により、がん細胞がなぜNK細胞から逃れて肺転移を作ることができるのかの理解が進みました。今後は、転移後24時間以内に失われてしまうNK細胞の監視機構を長続きさせる方法や再起動させる方法について検討していきたいと考えています。

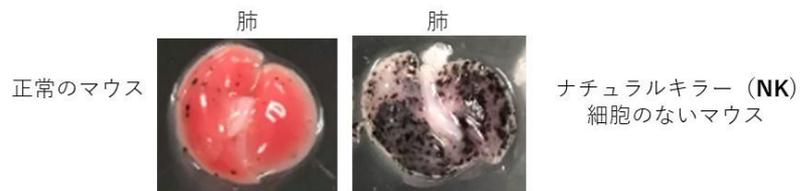
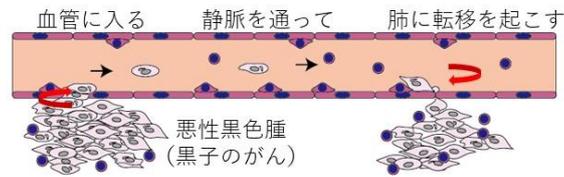
本研究成果は、2022年2月3日（現地時刻）に英国の国際学術誌「eLife」のオンライン版に掲載されました。



1. 背景

がんで患者が亡くなる原因の9割は原発巣ではなく転移したがんの影響です。そしてがんの転移が最も多く起きる臓器は肺です。ですから、がんの肺転移を抑制することができればがん患者の予後は大幅に改善すると期待できます。がん患者の血中にはきわめて早期から多数のがん細胞が循環していることが近年明らかにされ

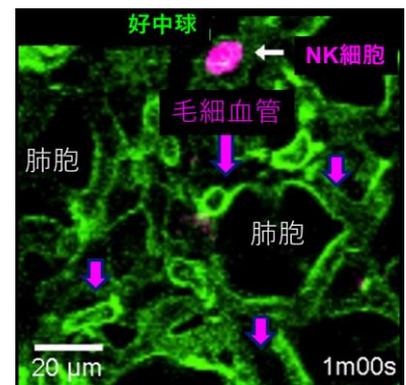
ナチュラルキラー細胞はがんの肺転移を防ぐ



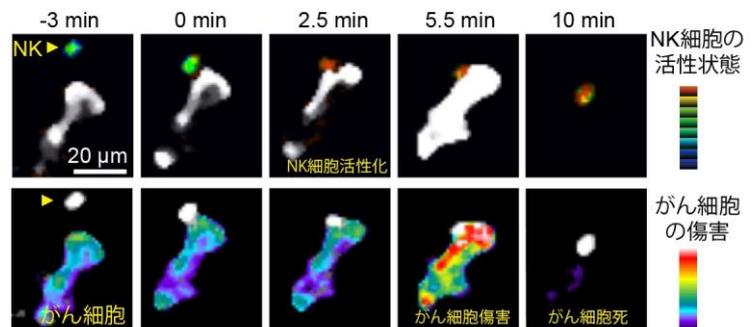
てきました。それにも関わらず転移巣がなかなか形成されないのは、肺においてナチュラルキラー (NK) 細胞ががん細胞を効率よく殺傷しているからです。しかし、NK 細胞が肺でどのようにがん細胞を排除しているのか、顕微鏡レベルで観察した研究はありませんでした。京都大学大学院生命科学研究所の松田道行教授らの研究グループは、実際に肺で NK 細胞ががんを殺傷している現場を観察することで、新たな転移を抑制する方法の手がかりを探索することにしました。

2. 研究手法・成果

まず麻酔をかけたマウスの肺を二光子顕微鏡で観察し、NK 細胞とがん細胞を観察する系を確立しました (右図)。次に、NK 細胞には活性化状態をモニターする蛍光バイオセンサーを、がん細胞には細胞死の刺激に反応する蛍光バイオセンサーを導入し、肺の血管上で NK 細胞とがん細胞が出会った瞬間になにが起きるのかを観察しました。その結果、まず、がん細胞が NK 細胞に接触する確率は約 2 時間に 1 回。そして、そのうち約 70%の確率で、NK 細胞が活性化され、さらにそのうち約 70%の確率でがん細胞に傷害が起きることがわかりました。つまり、NK 細胞とがん細胞が決闘すると約 5 割の確率でがん細胞は死んでしまいます。これを繰り返すことで、99%のがん細胞は排除できます。しかし、生き延びた 1%のがん細胞は 24 時間の間に NK 細胞が



がん細胞を認識するための目印である CD155/PVR/Necl-5 という分子を、血液凝固系を利用してその表面から脱ぎ去ってしまい、NK 細胞から隠れてしまうことも同時にわかりました。この結果は謎であった血液凝固阻害剤の腫瘍抑制効果の原因も説明できるものです。



がん細胞を認識するための目印である CD155/PVR/Necl-5 という分子を、血液凝固系を利用してその表面から脱ぎ去ってしまい、NK 細胞から隠れてしまうことも同時にわかりました。この結果は謎であった血液凝固阻害剤の腫瘍抑制効果の原因も説明できるものです。

3. 波及効果、今後の予定

本研究によりがん細胞がなぜ NK 細胞から逃れて肺転移を作ることができるのかの定量的な理解が進みま

した。今後は、転移後 24 時間以内に失われてしまう NK 細胞の監視機構を長続きさせる方法や、転移が確立した後に NK 細胞のがん細胞認識機構を再起動させる方法について検討し、がん患者の転移を防ぐ方法の開発に繋げていきたいと考えています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業（15H05949 「細胞間コミュニケーションのライブイメージング」）、科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業（CREST JPMJCR1654 「マイクロからマクロまでシームレスに細胞と会話する光技術」）の支援を受け、実施しました。

<研究者のコメント>

NK 細胞のがん細胞の排除に重要な役割を担っていることはよく知られていますが、その現場を観察した研究はほとんどありません。二光子顕微鏡を使って、肺に到達した直後のがん細胞を観察することで、NK 細胞がどのようにがん細胞を排除しているのかが明らかになりました。特に、研究室で開発していたさまざまな蛍光バイオセンサーを駆使することで、NK 細胞とがん細胞の決闘の様子が、リアルにそして定量的に理解できるようになったのは大きな進歩だと思います。

<用語解説>

ナチュラルキラー細胞： リンパ球の一種で、がん細胞やウイルス感染細胞に対し殺傷能力を有する。T 細胞や B 細胞とは異なり、生来、異物細胞を排除する能力を有する自然免疫系の代表的細胞である。

二光子励起顕微鏡： 高出力レーザーを使って 2 個の光子で蛍光分子を励起することで、深部組織の焦点面のみを観察する顕微鏡である。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Functional Visualization of NK Cell-mediated Killing of Metastatic Single Tumor Cells

（転移したがん細胞の NK 細胞による殺傷過程の機能的可視化）

著者：一瀬大志、塚本祥子、平島剛志、小西義延、沖超二、築地真也、岩野智、宮脇敦史、隅山健太、寺井健太、松田道行

掲載誌：eLife 2022;11:e76269

DOI: 10.7554/eLife.76269