

# 大腸がん：免疫細胞をがんに“呼び込む”仕組みを解明

## —免疫治療が効かない大腸がんに突破口—

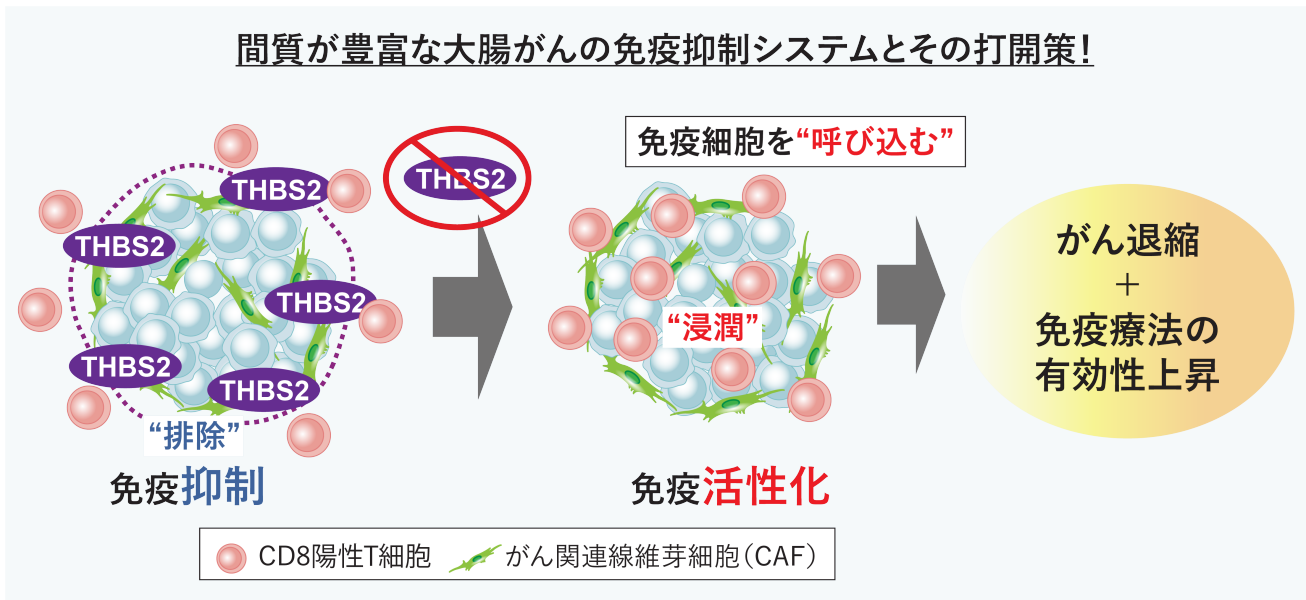
### 概要

近年、がんに対する免疫細胞の働きを高める「免疫チェックポイント阻害薬」が実用化され、がん免疫療法として一部のがんでは非常に高い治療効果を示しています。しかし、日本でがん罹患数の第1位、がん死亡数の第2位の大腸がんでは、大部分の症例でこの治療が効かず、新たな治療戦略の開発が強く求められています。その理由のひとつとして、多くの大腸がんでは、がん細胞を攻撃する免疫細胞であるCD8陽性T細胞ががんの中に侵入できないことがあげられます。

京都大学大学院医学研究科消化器内科の妹尾浩 教授、中西祐貴 同病院講師、牟田優 同助教、岩根康祐 同医員らの研究グループは、間質が豊富で治療が効きにくい大腸がんによく存在するトロンスポンジン-2 (THBS2) というタンパク質が、CD8陽性T細胞ががん内部への侵入を妨げ、がん免疫を抑制していることを世界で初めて解明しました。

また、マウスモデルを用いて、THBS2の働きを抑えることで、免疫細胞が腫瘍内に“呼び込まれる”こととなり、その結果腫瘍が小さくなり、免疫療法の効果も大幅に増強することを明らかにしました。この成果により、THBS2を標的とすることで、現在有効な治療手段が限られている大腸がんの克服に大きく前進すると期待されます。今後は、THBS2阻害薬の開発や、他のがん種への応用可能性について研究を進めていく予定です。

本成果は、現地時間2025年11月23日に英国の国際学術誌「*Nature Communications*」にオンライン掲載されました。



## 1. 背景

大腸がんは日本において患者数・死亡数ともに増加しており、新しい治療戦略の開発が強く求められています。治療成績が十分に改善しない要因のひとつとして、腫瘍内部に多く存在する「がん細胞以外の組織や細胞（がん間質）」が、がんの高悪性化や治療抵抗性に深く関わっている可能性が近年指摘されています。実際、大腸がんを含む多くの固形がんにおいて、予後の悪化はがん間質の増加に比例することが知られています。

がん間質は、線維芽細胞（間質を作る細胞）、免疫細胞（免疫反応に関わる細胞）、血管、細胞外基質（細胞を支える構造体）など多様な成分から構成される組織であり、腫瘍の増大や治療効果に大きな影響を与えます。しかし、その役割の多くは未解明であり、治療標的につながる発見は限られているのが現状です。

そこで本研究プロジェクトでは、がん間質に豊富に存在する細胞外基質タンパク質に着目し、その中でも特にトロンボスポンジン 2（Thrombospondin-2: THBS2）が大腸がんの進展に果たす役割を解析し、新たな治療標的の発見を目指しました。

## 2. 研究手法・成果

まず、ヒト大腸がんの公開遺伝子発現データベースを解析したところ、THBS2 はがん間質が多く、予後が悪いタイプの大腸がんが多く作られていることがわかりました。さらに、がん組織を 1 細胞単位で解析する単一細胞 RNA 解析を行った結果、THBS2 は主にがん組織内の線維芽細胞 (cancer-associated fibroblast: CAF) が産生していることを明らかにしました。

また、がん間質が豊富な大腸がん標本の組織染色では、THBS2 は腫瘍と正常組織の境界部に多く存在し、がん細胞を攻撃するために集まった CD8 陽性 T 細胞が腫瘍内部へ侵入できていない様子が認められました。これらの結果から、THBS2 が CAF による免疫排除の鍵となるタンパク質である可能性が示唆されました。

次に、間質が豊富に形成されるマウス大腸がんモデルを用いて THBS2 の働きを調べたところ、ヒトと同様に腫瘍と正常組織の境界部で THBS2 が多く存在していることがわかりました。そこで、THBS2 を作れないマウス (THBS2 ノックアウトマウス) の大腸に同じマウス大腸がん細胞を移植すると、形成された腫瘍は THBS2 を正常に作るマウスと比べて小さく、腫瘍内部に多数の CD8 陽性 T 細胞が侵入していることが確認されました。このことから、THBS2 は CD8 陽性 T 細胞が腫瘍内に入れないように働いていることがわかりました。

さらに、THBS2 がどのように作用するか解析したところ、THBS2 は樹状細胞やマクロファージに働きかけ、CD8 陽性 T 細胞を呼び寄せるケモカインの産生を抑えることで、CD8 陽性 T 細胞を腫瘍から排除していることが明らかになりました。

加えて、大腸がんを形成した THBS2 ノックアウトマウスに免疫チェックポイント阻害薬を投与すると、THBS2 を正常に作るマウスと比べて治療効果が劇的に増強し、ほとんどの腫瘍が退縮・消失しました。

以上より、大腸がんが免疫から逃れる仕組みの一端を解明したものであり、THBS2 を阻害することで免疫細胞を腫瘍内部に“呼び込み”、免疫療法の効果を大幅に高められる可能性が示されました。本成果は、新たな治療戦略開発につながることを期待されます。

## 3. 波及効果、今後の予定

THBS2 を阻害してがん免疫療法の効果を高められる薬剤が開発できれば、手術で根治できない進行した大腸がんに対する新たな治療選択肢が生まれ、患者さんがより長く、より元気に治療が続けられる可能性が期待できます。THBS2 は正常の組織にはほとんど存在していないので、副作用が少ない治療となることが期待できます。さらに、大腸がん以外のがんでも THBS2 が多く存在していることがわかっており、様々ながん種で

効果的な治療対象となる可能性があります。

一方で、現時点では、THBS2 を標的とする薬剤はまだ開発されておらず、臨床応用に向けては今後の研究の発展が不可欠です。今後は、THBS2 を特異的に阻害する薬剤や抗体の開発を進めていく予定です。

#### 4. 研究プロジェクトについて

関連研究機関は京都大学、大阪公立大学、コーネル大学、ウィスコンシン大学マディソン校です。

本研究は、日本学術振興会 科学研究費助成事業（JSPS KAKENHI：23K21432、23H02891、23K27582、24K02438、25K02638）；日本医療研究開発機構（AMED）次世代がん医療加速化研究事業（P-PROMOTE：23ama221326h0001、24ama221326h0002、24ama221515h0003、24ama221139h0001、25ama221444h0001、25ama221139h0002、25ama221326h0001）；ムーンショット型研究開発事業（JPMJMS2022、JP22zf0127009）；COI-NEXT（JPMJPF2018）；創発的研究支援事業（FOREST：23719768）、ならびに武田科学振興財団、高松宮妃癌研究基金、アステラス製薬生命科学研究助成、第一三共生命科学研究振興財団、安田生命科学研究振興財団、持田記念医学薬学振興財団、上原記念生命科学財団、内藤記念科学振興財団の支援を受けて実施されました。

#### <用語解説>

がん関連線維芽細胞：線維芽細胞の中でも特にがんの周囲に存在し、がんの進展を支える、ケモカイン：細胞の外に放出され、他の細胞を呼び寄せたり、活性化させたりする

#### <研究者のコメント>

がんは、早期に発見できない限りは根治が難しい病気です。特に、罹患率・死亡率ともに高い大腸がんをはじめとする消化器がんは悪性度が高く、治療成績も依然として十分とは言えません。中でも、今回取り上げた間質が豊富な大腸がんは、免疫療法を含む他のがん種で有効な治療が、多くの患者さんで効果を示さないという課題があります。本研究の成果から、こうした免疫が抑制されてしまう背景に、線維芽細胞が産生するTHBS2 が関与していることを明らかにしました。さらに、THBS2 を抑制することで、がん免疫療法が劇的に効果を発揮するようになることも確認できました。今回の発見を活かすことで、これまで治療が効きにくかった大腸がんに対して、より効果的な新しい治療法の開発につながる可能性があります。今後、臨床応用に向けて研究を進めていきたいと考えています。

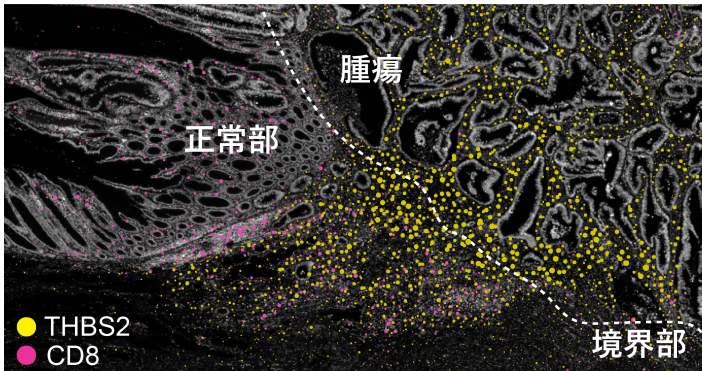
#### <論文タイトルと著者>

タイトル：Targeting Fibroblast Derived Thrombospondin 2 Disrupts an Immune-Exclusionary Environment at the Tumor Front in Colorectal Cancer（線維芽細胞由来 Thrombospondin-2 の標的化は大腸がん境界部の免疫排除機構を破綻させる）

著者：Kosuke Iwane, Yuki Nakanishi, Yu Muta, Jiayu Chen, Kento Yasumura, Mayuki Omatsu, Naoki Aoyama, Munehiro Ikeda, Yoko Masui, Liyang Cai, Go Yamakawa, Kensuke Hamada, Kenta Mizukoshi, Munenori Kawai, Kei Iimori, Shinnosuke Nakayama, Nobukazu Agatsuma, Takahiro Utsumi, Munemasa Nagao, Takahisa Maruno, Yukiko Hiramatsu, Nobuyuki Kakiuchi, Masahiro M. Nakagawa, Yasuhiro Fukui, Yukina Kusunoki, Hiroaki Kasashima, Masakazu Fujimoto, Yoshiro Itatani, Toshiaki Kogame, Akihisa Fukuda, Masakazu Yashiro, Kiyoshi Maeda, Kenji Kabashima, Kazutaka Obama, Seishi Ogawa, Maria T. Diaz-Meco, Jorge Moscat, Hiroshi Seno

掲載誌：Nature Communications DOI：10.1038/s41467-025-66485-2

< 参考図表 >

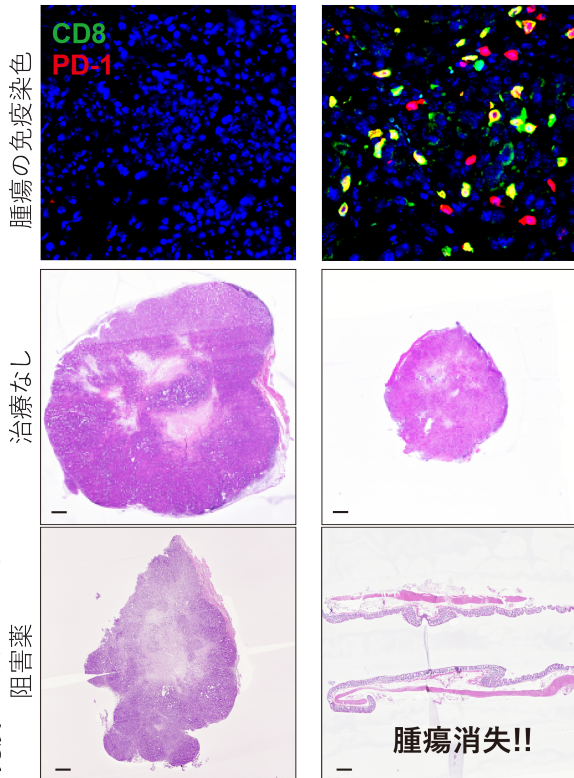


左図は、間質が豊富なヒト大腸がんの空間遺伝子発現を示した画像です。

正常部と腫瘍の境界部に存在するがん関連線維芽細胞 (CAF) が THBS2 (黄色) を発現し、CD8 陽性 T 細胞 (マゼンダ) を排除していることが確認されます。

THBS2を正常に作るマウスの腫瘍

THBS2を作れないマウスの腫瘍



THBS2 を正常に作るマウスと比べて、THBS2 を作れないマウスでは、腫瘍の内部に CD8 陽性 T 細胞 (緑) の侵入が増えています (左図上)。また、これらの CD8 陽性 T 細胞は免疫チェックポイントに関連する PD-1 (赤) を高発現しています (PD-1 を発現する CD8 陽性 T 細胞は黄色く見えます)。

THBS2 を作れないマウスでは腫瘍が小さくなることに加えて、免疫チェックポイント阻害剤 (抗 PD1 抗体) の効果が増強し、多くの腫瘍が消失します (左図中・下)。